HUBUNGAN PENGGUNAAN ANTIPSIKOTIK DENGAN FUNGSI GINJAL PADA PASIEN SKIZOFRENIA

PROPOSAL SKRIPSI

UNIVERSITAS TRISAKTI

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

Putu Adinda Pradnya Masayu, 030002300168

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TRISAKTI

JAKARTA, JUNI 2026

Bidang Ilmu : Klinik

PROPOSAL SKRIPSI

HUBUNGAN PENGGUNAAN ANTIPSIKOTIK DENGAN FUNGSI GINJAL PADA PASIEN SKIZOFRENIA

UNIVERSITAS TRISAKTI

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

Putu Adinda Pradnya Masayu, 030002300168

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TRISAKTI

JAKARTA, JUNI 2026

PERSETUJUAN

Proposal Skripsi

Judul:

HUBUNGAN PENGGUNAAN ANTIPSIKOTIK DENGAN FUNGSI GINJAL PADA PASIEN SKIZOFRENIA

Putu Adinda Pradnya Masayu

NIM 030002300168

Telah disetujui untuk diuji di hadapan

Tim Penguji Proposal Skripsi

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Pada Hari ..... , Tanggal ..... 20....

Pembimbing

dr. Fransisca Chondro, M.Biomed, AIFO-K

PENGESAHAN PROPOSAL SKRIPSI

Judul:
HUBUNGAN PENGGUNAAN ANTIPSIKOTIK DENGAN FUNGSI GINJAL PADA PASIEN SKIZOFRENIA

Putu Adinda Pradnya Masayu
030002300168
Telah diuji dan disahkan di hadapan **Dewan Penguji Proposal Skripsi**
Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti
Pada Hari Jumat, Tanggal 3 Juli 2026

Ketua Penguji I
Nama : **……..**
NIK : ……./USAKTI

Anggota Penguji I
Nama : **…….…….**
NIK : ……./USAKTI

Anggota Penguji II
Nama : **…….…….**
NIK : ……./USAKTI

Jakarta, …….2026
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Dr. dr. Yenny, Sp. FK
NIK: 2613/USAKTI

`

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama	:	Putu Adinda Pradnya Masayu
NIM	:	030002300168
Program Studi	:	Pendidikan Dokter
Alamat Korespondensi	:	Jl. P.Alor No. 29, Br/Link Bumi Shanti, Dauh Puri Klod, Denpasar Barat
Telepon / Mobile	:	087743355963
E-mail	:	030002300168@std.trisakti.ac.id
Judul Skripsi	:	Hubungan Penggunaan Antipsikotik dengan Fungsi Ginjal pada Pasien Skizofrenia

Dengan ini menyatakan bahwa proposal skripsi yang saya tulis ini adalah benar-benar meruapakan hasil karya ilmiah saya sendiri. Proposal skripsi ini belum pernah diajukan sebagai suatu karya ilmiah untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini merupakan hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut sesuai dengan SK Permendiknas No.17 tahun 2010 tentang pencegahan dan penanggulangan plagiat di perguruan tinggi.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan sebenarnya, agar dapat dimanfaatkan sebagaimana semestinya.

Jakarta, 18 Juni 2026



Putu Adinda Pradnya Masayu
NIM 030002300168

DAFTAR ISI

HALAMAN

Proposal Skripsi ..... **i**
PERSETUJUAN Proposal Skripsi ..... **ii**
PENGESAHAN PROPOSAL SKRIPSI ..... **iii**
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN ..... **iv**
DAFTAR ISI ..... **v**
DAFTAR TABEL ..... **vii**
DAFTAR GAMBAR ..... **viii**
DAFTAR LAMPIRAN ..... **ix**

BAB I PENDAHULUAN **1**
1.1 Latar belakang 1
1.2 Perumusan masalah 3
1.3 Tujuan 3
1.3.1 Tujuan umum 3
1.3.2 Tujuan khusus 3
1.4 Hipotesis 3
1.5 Manfaat 3
1.5.1 Bagi pengembangan ilmu pengetahuan 3
1.5.2 Bagi profesi/institusi 4
1.5.3 Bagi Masyarakat 4

BAB II TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA, KERANGKA TEORI **5**
2.1 Tinjauan pustaka 5
2.1.1 Skizofrenia 5
2.1.2 Ginjal 6
2.1.2.1 Definisi 6
2.1.2.2 Epidemiologi 8
2.1.2.3 Etiologi 9
2.1.2.4 Patofisiologi 9
2.1.2.5 Manifestasi klinis 10
2.1.3 Antipsikotik 10
2.1.3.1 Definisi 10
2.1.3.2 Klasifikasi 11
2.1.3.3 Proses metabolisme 13
2.1.4 Hubungan antipsikotik dengan fungsi ginjal pada pasien skizofrenia 15

2.2 Ringkasan pustaka 17
2.3 Kerangka teori 19

BAB III KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL 20
3.1 Kerangka konsep 20
3.2 Variabel penelitian 20
3.2.1 Variabel tergantung 20
3.2.2 Variabel bebas 20
3.3 Definisi operasional 21

BAB IV METODE 23
4.1 Desain 23
4.2 Lokasi dan waktu 23
4.3 Populasi dan subjek 23
4.3.1 Populasi 23
4.3.1.1 Populasi target 23
4.3.1.2 Populasi terjangkau 23
4.3.2 Subjek 24
4.3.2.1 Kriteria pemilihan subjek 24
4.3.2.2 Perhitungan jumlah subjek 24
4.4 Bahan dan instrumen 26
4.5 Analisis statistik 27
4.6 Alur kerja penelitian 28
4.7 Etika penelitian 28
4.8 Penjadwalan penelitian 29

DAFTAR PUSTAKA 30
LAMPIRAN 35

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Ringkasan pustaka..... 17

Tabel 2. Definisi operasional 21

Tabel 3. Penjadwalan pelaksanaan penelitian..... 29

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerangka Teori 19

Gambar 2. Kerangka Konsep 20

Gambar 3. Alur kerja 28

`

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. *Dummy table* Univariat.....35

Lampiran 2. *Dummy table* Bivariat.....36

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Skizofrenia berasal dari bahasa Yunani, yaitu *schizein* yang berarti "membelah" atau "memisahkan", dan *phren* yang artinya "pikiran" atau "akal". Dengan demikian dapat diartikan, skizofrenia merupakan gangguan mental berat yang ditandai oleh gangguan pada proses berpikir, persepsi, emosi, dan perilaku sehingga menyebabkan disorganisasi fungsi mental dan sosial.(1) Menurut data dari *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2019, tercatat sebanyak 20 juta orang di seluruh dunia yang mengalami gangguan mental kronik, yaitu skizofrenia. Pada tahun 2022, jumlahnya meningkat menjadi 23 juta orang di seluruh dunia.(2) Survei Kesehatan Indonesia (SKI) tahun 2023 menunjukkan prevalensi rumah tangga yang memiliki anggota skizofrenia tercatat sebesar 3 per 1.000 rumah tangga.(3) Tingginya prevalensi tersebut menunjukkan bahwa skizofrenia merupakan masalah kesehatan masyarakat yang signifikan dan membutuhkan tatalaksana jangka panjang. Skizofrenia memerlukan pengobatan selama berbulan-bulan hingga bertahun-tahun guna mencapai perbaikan dan mengontrol gejala penyakit.(4)

Pasien skizofrenia memerlukan pengobatan farmakologis dalam jangka panjang berupa antipsikotik sebagai upaya stabilisasi gejala dan pencegahan kekambuhan. Antipsikotik merupakan kelompok obat yang digunakan sebagai terapi utama pada skizofrenia, dengan tujuan mengurangi gejala seperti halusinasi, waham, dan gangguan pikir. Antipsikotik diklasifikasikan menjadi dua golongan yaitu, tipikal (generasi pertama) dan atipikal (generasi kedua).(5) Penggunaan antipsikotik dalam jangka panjang efektif dalam mengontrol gejala dan mencegah kekambuhan pada pasien skizofrenia. Namun, terapi jangka panjang dapat menimbulkan efek samping sistemik termasuk kemungkinan dampak terhadap fungsi ginjal.(6) Setelah mengalami metabolisme di hepar, metabolit antipsikotik

terutama dieliminasi melalui ginjal melalui proses filtrasi glomerulus yang diikuti reabsorpsi dan sekresi tubular sebelum diekskresikan bersama urin.[7] Apabila fungsi ginjal menurun, kemampuan eliminasi metabolit antipsikotik dapat berkurang sehingga terjadi akumulasi obat atau metabolit aktif di dalam tubuh, yang berpotensi meningkatkan konsentrasi plasma, memperpanjang waktu paruh eliminasi, serta meningkatkan risiko toksisitas dan efek samping selama terapi jangka panjang.[8]

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Wang *et al*, yang menyatakan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara antipsikotik dengan fungsi ginjal. Hasil penelitian mengindikasikan bahwa terapi antipsikotik atipikal (generasi kedua), terutama bila digunakan dalam waktu lama atau bersamaan dengan antipsikotik tipikal (generasi pertama), berhubungan signifikan dengan meningkatnya risiko terjadi penyakit ginjal kronis.[9] Di sisi lain, penelitian oleh Oshima M, *et al*, melaporkan bahwa penggunaan risperidon justru berhubungan dengan penurunan risiko penurunan fungsi ginjal pada pasien skizofrenia dibandingkan kelompok kontrol. Hasil penelitian menunjukkan bahwa penggunaan risperidon menurunkan risiko penurunan fungsi ginjal yang ditandai dengan penurunan *estimated glomerular filtration rate* (eGFR) ≥40% sebesar 46% (HR = 0,54; 95% CI 0,33–0,87; p = 0,011).[10] Perbedaan hasil ini menunjukkan bahwa hubungan antara penggunaan antipsikotik dengan fungsi ginjal masih memerlukan kajian lebih lanjut.

Dengan prevalensi skizofrenia yang masih tinggi, evaluasi dampak terapi jangka panjang terhadap fungsi ginjal menjadi penting untuk mendukung keamanan dan keberlanjutan obat. Selain itu, penelitian mengenai hubungan penggunaan antipsikotik dengan fungsi ginjal pada pasien skizofrenia di Indonesia masih terbatas. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan studi dengan mengangkat topik hubungan antara penggunaan antipsikotik dengan fungsi ginjal, terutama pada pasien skizofrenia di Indonesia.

`

1.2 Perumusan masalah

Apakah terdapat hubungan penggunaan antipsikotik dengan perubahan fungsi ginjal pada pasien skizofrenia?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan umum

Untuk meningkatkan pengetahuan dokter dan pasien mengenai hubungan penggunaan antipsikotik dengan fungsi ginjal pada pasien skizofrenia.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Untuk mengetahui gambaran penggunaan obat antipsikotik pada pasien skizofrenia.
2. Untuk mengetahui profil fungsi ginjal pada pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi antipsikotik.
3. Untuk mengetahui distribusi usia pasien skizofrenia yang menggunakan antipsikotik.
4. Untuk mengetahui hubungan penggunaan antipsikotik dengan fungsi ginjal pada pasien skizofrenia.

1.4 Hipotesis

Terdapat hubungan penggunaan antipsikotik dengan fungsi ginjal pada pasien skizofrenia.

1.5 Manfaat

1.5.1 Bagi pengembangan ilmu pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memperkaya ilmu pengetahuan psikofarmakologi dengan menyediakan data mengenai efek samping penggunaan antipsikotik pada ginjal.

`

1.5.2 Bagi profesi/institusi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi masukan dalam pemilihan jenis obat yang lebih aman bagi ginjal serta mendorong terkait pemantauan fungsi ginjal secara rutin.

1.5.3 Bagi Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan aspek keamanan pasien skizofrenia melalui deteksi dini risiko gangguan ginjal.

BAB II
TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA, KERANGKA TEORI

2.1 Tinjauan Pustaka

2.1.1 Skizofrenia

Skizofrenia berasal dari bahasa Yunani, yaitu *schizein* yang berarti "membelah" atau "memisahkan", dan *phren* yang artinya "pikiran" atau "akal". Skizofrenia adalah gangguan mental berat yang bersifat kronis menyebabkan mengalami gangguan dalam memahami realitas, gangguan fungsi kognitif, sosial, dan emosional pada penderitanya. Gangguan ini ditandai oleh berbagai kelompok gejala yang meliputi gejala positif, gejala negatif, dan juga gangguan kognitif.(1) Gejala positif seperti halusinasi dan waham mencerminkan distorsi terhadap realitas, sedangkan gejala negatif ditandai oleh penurunan ekspresi emosi, kurangnya motivasi, dan berkurangnya ketertarikan terhadap aktivitas sosial. Selain itu, gangguan kognitif seperti penurunan konsentrasi, memori, dan kemampuan berpikir dapat muncul bahkan sebelum episode psikotik terjadi. Kombinasi berbagai gejala tersebut menyebabkan gangguan fungsi sosial, pekerjaan, dan kualitas hidup pada individu yang mengalaminya.(11)

Berdasarkan data epidemiologi global, skizofrenia masih menjadi salah satu gangguan mental yang memiliki beban penyakit cukup besar di Masyarakat. Menurut data dari WHO pada tahun 2019, tercatat sebanyak 20 juta orang di seluruh dunia yang mengalami gangguan mental kronik, yaitu skizofrenia. Pada tahun 2022, jumlahnya meningkat menjadi 23 juta orang di seluruh dunia.(2) Di Indonesia, Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023 menunjukkan bahwa prevalensi rumah tangga yang memiliki anggota rumah tangga dengan skizofrenia tercatat sebesar 3 per 1.000 rumah tangga. Data tersebut menunjukkan bahwa skizofrenia masih menjadi masalah kesehatan masyarakat yang memerlukan perhatian dalam upaya penatalaksanaan dan

`

pencegahan.[3]

Dalam penatalaksanaan skizofrenia, penggunaan obat antipsikotik adalah komponen utama dari terapi yang ditujukan untuk mengendalikan gejala serta meningkatkan fungsi dan kualitas hidup pasien. Terapi antipsikotik formulasi kerja panjang, dapat memberikan perbaikan klinis yang stabil bagi pasien skizofrenia.[12] Penggunaan antipsikotik secara jangka panjang diperlukan pada pasien skizofrenia, sehingga pemantauan terhadap kemungkinan efek samping obat, termasuk terhadap fungsi organ tubuh seperti ginjal, menjadi hal penting untuk diperhatikan.[13]

2.1.2 Ginjal

2.1.2.1 Definisi

Ginjal merupakan organ retroperitoneal yang terletak secara berpasangan di kedua sisi tulang belakang pada tingkat vertebra torakal bawah hingga lumbal (T12–L3). Secara makroskopik, ginjal tersusun atas korteks dan medula, sedangkan secara mikroskopik terdiri atas sekitar satu juta unit fungsional yang disebut nefron. Nefron terdiri dari badan Malpighi dan sistem tubulus yang berperan dalam proses filtrasi, reabsorpsi, dan sekresi sehingga memungkinkan pembentukan urin serta mempertahankan keseimbangan internal tubuh (homeostasis).[14]

Ginjal merupakan organ vital yang berperan dalam mempertahankan homeostasis melalui berbagai mekanisme fisiologis. Fungsi utama ginjal adalah melakukan filtrasi darah melalui glomerulus untuk membuang produk sisa metabolisme, seperti ureum, kreatinin, asam urat, dan berbagai zat toksik lainnya. Selain itu, ginjal mengatur keseimbangan cairan tubuh dengan menyesuaikan jumlah air yang diekskresikan sesuai kebutuhan tubuh, serta mempertahankan keseimbangan elektrolit, terutama natrium (Na^+) dan klorida (Cl^-), yang berkontribusi terhadap aktivitas

osmotik cairan ekstraseluler dan pemeliharaan volume cairan tubuh. Ginjal juga menjaga keseimbangan asam-basa melalui ekskresi ion hidrogen (H^+) dan reabsorpsi bikarbonat (HCO_3^-), sehingga pH tubuh tetap berada dalam kisaran normal. Melalui proses tersebut, ginjal mampu membuang zat sisa metabolisme sekaligus mempertahankan zat-zat yang masih dibutuhkan oleh tubuh.[15]

Selain fungsi ekskresi dan regulasi homeostasis, ginjal juga memiliki fungsi endokrin. Ginjal menghasilkan eritropoetin yang berperan dalam merangsang pembentukan sel darah merah untuk mempertahankan kapasitas pengangkutan oksigen. Ginjal juga memproduksi renin yang mengaktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) dalam mengatur reabsorpsi natrium, volume plasma, dan tekanan darah. Selain itu, ginjal berperan dalam mengaktivasi vitamin D menjadi bentuk aktif yang diperlukan untuk absorpsi kalsium serta menjaga keseimbangan mineral tubuh.[16,17]

Dalam konteks farmakologi, ginjal memiliki peran penting dalam eliminasi obat dan metabolitnya melalui proses filtrasi glomerulus, sekresi tubular, dan reabsorpsi di nefron. Oleh karena itu, fungsi ginjal yang baik sangat diperlukan untuk mempertahankan eliminasi obat secara optimal. Gangguan fungsi ginjal dapat menyebabkan penurunan ekskresi obat dan metabolit sehingga meningkatkan risiko akumulasi obat, toksisitas, maupun perubahan respons terapeutik.[6]

Ginjal rentan mengalami gangguan yang dapat memengaruhi struktur maupun fungsinya. Secara klinis, gangguan fungsi ginjal dapat berupa gagal ginjal akut (*acute kidney injury*/AKI) maupun penyakit ginjal kronik (PGK). Gagal ginjal akut merupakan penurunan fungsi ginjal yang terjadi secara cepat dalam hitungan jam hingga hari, ditandai dengan peningkatan kadar kreatinin serum

dan/atau penurunan volume urin. Sementara itu, PGK didefinisikan sebagai kelainan struktur atau fungsi ginjal yang berlangsung selama ≥3 bulan dan berdampak terhadap kesehatan, umumnya ditandai dengan penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG). Kedua kondisi tersebut dapat mengganggu homeostasis cairan dan elektrolit, keseimbangan asam-basa, serta menyebabkan akumulasi produk sisa metabolisme seperti ureum dan kreatinin di dalam tubuh.[18,19]

2.1.2.2 Epidemiologi penyakit ginjal

Penyakit ginjal kronik merupakan masalah kesehatan global yang terus meningkat. Studi global terbaru menunjukkan bahwa pada tahun 2023 sekitar 788 juta orang di dunia hidup dengan PGK, dengan prevalensi 14,2% pada populasi dewasa. Penyakit Ginjal Kronis juga termasuk salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas karena dapat berkembang menjadi gagal ginjal.[20] Di Indonesia, penyakit ginjal kronik juga menjadi masalah kesehatan yang semakin meningkat. Berdasarkan Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023, prevalensi penyakit ginjal kronik yang didiagnosis oleh tenaga kesehatan pada penduduk usia ≥15 tahun tercatat sekitar 0,18%. Meskipun angka tersebut tampak relatif rendah, PGK tetap menjadi perhatian karena sering tidak terdiagnosis pada tahap awal serta berpotensi menjadi gagal ginjal yang memerlukan terapi pengganti ginjal seperti dialisis atau transplantasi ginjal.[3]

Gagal ginjal akut diperkirakan terjadi pada sekitar 13 juta kasus setiap tahun, terutama di negara berpendapatan rendah dan menengah, dan berkontribusi terhadap 1,7 juta kematian setiap tahun. Kondisi ini menjadikan gagal ginjal akut sebagai salah satu komplikasi klinis penting yang sering ditemukan pada pasien yang menjalani perawatan di rumah sakit.[21]

2.1.2.3 Etiologi penurunan fungsi ginjal

Penurunan fungsi ginjal dapat disebabkan oleh berbagai faktor, antara lain penyakit sistemik seperti diabetes melitus dan hipertensi, penyakit ginjal primer seperti glomerulonefritis, serta kondisi lain seperti gangguan perfusi ginjal, infeksi ginjal, dan obstruksi saluran kemih.(21) Selain itu paparan obat-obatan yang bersifat nefrotoksik juga menjadi penyebab penurunan fungsi ginjal. Kondisi ini dikenal sebagai *drug-induced kidney injury* (DIKI), yaitu kerusakan ginjal yang terjadi akibat efek toksik obat terhadap struktur dan fungsi ginjal.(22) Berbagai golongan obat diketahui memiliki potensi nefrotoksik, termasuk antibiotik, obat antiinflamasi non-steroid (NSAID), obat kemoterapi, agen imunosupresan, serta beberapa obat psikiatri. Kondisi-kondisi tersebut dapat menyebabkan kerusakan pada struktur dan fungsi ginjal yang berujung pada penurunan laju filtrasi glomerulus dan gangguan ginjal secara progresif.(23)

2.1.2.4 Patofisiologi kerusakan ginjal

Kerusakan ginjal akibat obat terjadi melalui beberapa mekanisme patofisiologis yang memengaruhi struktur dan fungsi ginjal. Salah satu mekanisme utama adalah perubahan hemodinamik ginjal, yaitu gangguan aliran darah ginjal yang menyebabkan penurunan perfusi ginjal dan penurunan laju filtrasi glomerulus. Selain itu, obat juga dapat menyebabkan kerusakan langsung pada sel epitel tubulus ginjal, yang mengganggu proses reabsorpsi dan sekresi sehingga menyebabkan cedera tubular. Mekanisme lain yang dapat terjadi adalah pembentukan kristal obat atau metabolit obat di dalam tubulus ginjal, yang dapat menimbulkan obstruksi tubulus dan kerusakan jaringan ginjal. Selain itu, obat juga dapat memicu reaksi inflamasi dan stress oksidatif pada jaringan ginjal, yang menyebabkan kerusakan sel ginjal dan berkontribusi terhadap

terjadinya cedera ginjal.[24]

2.1.2.5 Manifestasi klinis penyakit ginjal

Manifestasi klinis PGK umumnya berkembang secara perlahan dan sering kali tidak menimbulkan gejala pada stadium awal. Gejala biasanya mulai muncul pada stadium lanjut, terutama stadium 4 dan 5, akibat penurunan fungsi ginjal yang progresif dan akumulasi produk sisa metabolisme dalam tubuh. Keluhan yang sering ditemukan meliputi mual, muntah, penurunan nafsu makan, kelelahan, gangguan tidur, kram otot, pruritus persisten, serta edema pada ekstremitas bawah akibat retensi cairan. Selain itu, pasien dapat mengalami oliguria, hipertensi, sesak napas akibat kelebihan cairan, anemia, dan penurunan fungsi kognitif. Pada tahap lanjut, dapat muncul manifestasi uremia yang lebih berat sebagai akibat akumulasi toksin dan penurunan fungsi ginjal yang signifikan.[25]

Manifestasi klinis gagal ginjal akut bervariasi tergantung pada penyebab dan Tingkat keparahan gangguan fungsi ginjal. Pada beberapa kasus, pasien dapat tidak menunjukkan gejala yang spesifik pada tahap awal. Gejala yang sering ditemukan meliputi penurunan produksi urin (oliguria), mual, muntah, kelelahan, penurunan nafsu makan, serta gangguan keseimbangan cairan dan elektrolit. Retensi cairan dapat menyebabkan edema, hipertensi, dan sesak napas akibat kelebihan cairan. Pada kasus yang lebih berat, dapat terjadi gangguan neurologis berupa penurunan kesadaran, gangguan irama jantung akibat kelainan elektrolit, hingga manifestasi uremia sebagai akibat akumulasi produk sisa metabolisme yang tidak dapat dieksresikan secara adekuat oleh ginjal.[26]

2.1.3 Antipsikotik

2.1.3.1 Definisi

Antipsikotik merupakan kelompok obat yang digunakan untuk

mengobati gangguan psikotik, terutama skizofrenia, dan menjadi terapi utama dalam pengelolaan kondisi tersebut. Obat ini digunakan baik pada fase akut untuk mengendalikan gejala psikotik maupun sebagai terapi pemeliharaan jangka panjang guna upaya stabilisasi gejala dan mencegah kekambuhan. Selain itu, antipsikotik juga dapat digunakan dalam penatalaksanaan gangguan *mood* dan kondisi psikiatri lain pada berbagai kelompok usia.[27] Antipsikotik bekerja dengan memodulasi aktivitas neurotransmiter di sistem saraf pusat, terutama dopamin dan serotonin. Ketidakseimbangan neurotransmiter tersebut merupakan salah satu mekanisme yang mendasari terjadinya gejala psikotik. Dengan memengaruhi aktivitas neurotransmiter tersebut, obat antipsikotik dapat mengurangi hiperaktivitas dopaminergik yang berperan dalam munculnya gejala positif skizofrenia seperti halusinasi dan waham dan juga gejala negatif seperti anhedonia.[28]

Perkembangan obat antipsikotik dimulai sejak ditemukannya chlorpromazine pada dekade 1950-an, yang menjadi paradigma baru dalam penanganan gangguan jiwa berat, di mana intervensi berbasis obat-obatan menjadi komponen sentral dalam tata laksana skizofrenia.[29] Walaupun memiliki manfaat yang besar dalam pengendalian gejala psikosis, penggunaan antipsikotik tetap perlu disertai pemantauan medis yang baik. Hal ini karena terapi antipsikotik sering kali diberikan dalam jangka panjang sehingga berpotensi menimbulkan berbagai efek samping yang dapat memengaruhi kondisi kesehatan pasien.[30]

2.1.3.2 Klasifikasi

Antipsikotik secara umum diklasifikasikan menjadi dua kelompok utama, yaitu antipsikotik generasi pertama (antipsikotik tipikal) dan antipsikotik generasi kedua (antipsikotik atipikal).

Antipsikotik generasi pertama, seperti haloperidol, klorpromazin, dan trifluoperazin, bekerja terutama sebagai antagonis reseptor dopamin D2 di otak sehingga efektif dalam mengurangi gejala positif skizofrenia. Namun, obat golongan ini sering menimbulkan efek samping ekstrapiramidal akibat penghambatan dopamin pada jalur nigrostriatal.[31] Antipsikotik generasi kedua, seperti risperidon, olanzapin, quetiapin, dan klozapin, dikembangkan untuk meningkatkan tolerabilitas terapi dengan mekanisme kerja yang lebih luas. Obat golongan ini tidak hanya memblok reseptor dopamin D2 tetapi juga memengaruhi reseptor serotonin, khususnya reseptor 5-HT2A. Kombinasi mekanisme tersebut dapat menurunkan risiko efek samping motorik serta memberikan manfaat tambahan terhadap gejala negatif dan kognitif pada pasien skizofrenia.[32]

Selain kedua kelompok tersebut, beberapa literatur juga menyebut adanya antipsikotik generasi ketiga. Obat dalam kelompok ini berfungsi menstabilkan aktivitas dopamin dengan cara meningkatkan atau menurunkan aktivitas reseptor sesuai kondisi fisiologis, sehingga diharapkan memberikan efek terapeutik dengan profil efek samping yang lebih rendah.[32] Antipsikotik generasi ketiga (*third-generation antipsychotics*/TGA) merupakan kelompok antipsikotik terbaru yang bekerja sebagai agonis parsial pada reseptor dopamin D2/D3 sehingga berfungsi sebagai dopamine *system stabilizer*, berbeda dengan antipsikotik generasi pertama dan kedua yang bekerja sebagai antagonis reseptor dopamin D2.[33] Selain itu, golongan ini juga memiliki aktivitas pada sistem serotonin melalui agonisme parsial reseptor 5-HT1A dan antagonisme reseptor 5-HT2A, seperti pada aripiprazole, brexpiprazole, dan cariprazine, serta beberapa obat lain seperti lurasidone, iloperidone, lumateperone, pimavanserin, dan roluperidone yang juga sering

diklasifikasikan dalam kelompok ini meskipun memiliki profil farmakodinamik yang lebih beragam.[34] Keterlibatan sistem dopaminergik, serotonergik, dan glutamatergik menjadikan antipsikotik generasi ketiga memiliki mekanisme kerja yang lebih kompleks dengan potensi memperbaiki gejala negatif dan defisit kognitif skizofrenia yang belum optimal ditangani oleh antipsikotik generasi sebelumnya.[35]

2.1.3.3 Proses metabolisme

Antipsikotik, baik golongan generasi pertama maupun generasi kedua, merupakan obat yang bersifat lipofilik dengan distribusi yang luas ke berbagai jaringan tubuh. Secara farmakokinetik, antipsikotik mengalami proses biotransformasi terutama di hepar melalui sistem enzim sitokrom P450 (CYP450), khususnya isoenzim CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, dan CYP2C19, sebelum akhirnya dieliminasi dari dalam tubuh. Proses metabolisme tersebut mengubah senyawa induk menjadi metabolit yang lebih polar dan hidrofilik sehingga dapat dieliminasi melalui urin maupun empedu.[36] Variabilitas aktivitas enzim CYP450, baik akibat faktor genetik maupun faktor non-genetik seperti kebiasaan merokok dan kondisi inflamasi, dapat memengaruhi laju metabolisme, waktu paruh, serta kadar plasma antipsikotik sehingga berpotensi memengaruhi respons terapi dan kejadian efek samping.[37]

Setelah mengalami biotransformasi di hepar, ginjal berperan sebagai organ ekskresi utama yang mengeliminasi metabolit antipsikotik melalui proses filtrasi glomerulus, diikuti reabsorpsi dan sekresi tubular sebelum akhirnya diekskresikan bersama urin.[37] Pada kondisi penurunan fungsi ginjal, kemampuan eliminasi metabolit antipsikotik akan menurun sehingga menyebabkan akumulasi obat maupun metabolit aktif di dalam tubuh. Kondisi

tersebut dapat meningkatkan konsentrasi plasma obat, memperpanjang waktu paruh eliminasi, serta meningkatkan risiko toksisitas dan efek samping selama terapi antipsikotik jangka panjang.[8] Oleh karena itu, pemantauan fungsi ginjal maupun kadar terapeutik obat secara berkala menjadi bagian penting dalam optimalisasi keamanan dan efektivitas terapi pada pasien skizofrenia.[38]

Selain berperan sebagai jalur ekskresi, penggunaan antipsikotik dalam jangka panjang juga diduga berkontribusi terhadap penurunan fungsi ginjal melalui mekanisme tidak langsung. Antipsikotik, terutama golongan generasi kedua, diketahui memengaruhi homeostasis glukosa dan lipid melalui efeknya pada hipotalamus, hepar, sel β pankreas, jaringan adiposa, dan otot rangka sehingga memicu resistensi insulin, dislipidemia, serta peningkatan berat badan.[39] Gangguan metabolik tersebut meningkatkan risiko terjadinya sindrom metabolik yang prevalensinya pada pengguna antipsikotik dilaporkan berkisar antara 37%–63%.[40] Kondisi kardiometabolik tersebut merupakan faktor risiko penting terjadinya penyakit ginjal kronis karena dapat menyebabkan kerusakan vaskular dan glomerulus secara progresif.[41] Selain itu, peningkatan berat badan akibat penggunaan antipsikotik juga berkontribusi terhadap meningkatnya morbiditas dan mortalitas pasien melalui peningkatan risiko komplikasi kardiometabolik.[42] Sejalan dengan mekanisme tersebut, beberapa penelitian melaporkan adanya perubahan parameter fungsi ginjal, seperti peningkatan kadar ureum, kreatinin, dan perubahan klirens kreatinin pada pasien yang menjalani terapi antipsikotik dibandingkan sebelum terapi dimulai.[43]

Berdasarkan uraian tersebut, penggunaan antipsikotik memiliki keterkaitan dengan fungsi ginjal melalui dua mekanisme

utama, yaitu secara langsung sebagai organ ekskresi utama metabolit antipsikotik dan secara tidak langsung melalui gangguan metabolik yang dapat mempercepat penurunan fungsi ginjal. Oleh karena itu, evaluasi fungsi ginjal pada pasien skizofrenia yang menjalani terapi antipsikotik, terutama dalam jangka panjang, menjadi penting untuk mendukung keamanan dan keberlanjutan terapi.

2.1.4 Hubungan antipsikotik dengan fungsi ginjal pada pasien skizofrenia

Penggunaan obat antipsikotik merupakan terapi utama dalam penatalaksanaan skizofrenia dan sering diberikan dalam jangka panjang, bahkan seumur hidup. Penggunaan jangka panjang tersebut dapat menimbulkan berbagai efek samping metabolik yang berpotensi memengaruhi fungsi organ, termasuk ginjal. Beberapa penelitian oleh Wang HY, *et al*, Papatriantafyllou E, *et al*, dan Sharon R, *et al*, menunjukkan bahwa penggunaan antipsikotik dapat berhubungan dengan gangguan fungsi ginjal, yang ditandai dengan peningkatan kadar kreatinin dan ureum, peningkatan risiko penyakit ginjal kronik, serta meningkatnya risiko gagal ginjal akut pada pasien skizofrenia.[9,44,45]

Penelitian oleh Papatriantafyllou *et al*. (2022) menunjukkan bahwa penggunaan antipsikotik generasi kedua dalam jangka panjang dapat menyebabkan perubahan pada beberapa penanda fungsi ginjal seperti kreatinin dan asam urat. Pada pasien yang menggunakan antipsikotik dengan risiko tinggi terhadap komplikasi metabolik ditemukan peningkatan kadar kreatinin pada tahun ketiga pengobatan, yang menunjukkan adanya kemungkinan dampak obat terhadap fungsi ginjal pada penggunaan jangka panjang.[44] Penelitian lain oleh Wang *et al*. (2018) juga menemukan bahwa penggunaan antipsikotik generasi kedua berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit ginjal kronik pada pasien skizofrenia.

Studi tersebut menunjukkan bahwa pasien yang menggunakan antipsikotik dalam durasi yang lebih lama memiliki risiko lebih tinggi mengalami penyakit ginjal kronik dibandingkan dengan pasien yang tidak menggunakan obat tersebut.[9] Selain itu, penelitian oleh Sharon R, *et al*. (2022) melaporkan bahwa penggunaan antipsikotik generasi kedua (*second-generation antipsychotics*/SGA) berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya gagal ginjal akut. Hasil penelitian menunjukkan bahwa insidensi gagal ginjal akut lebih tinggi pada pengguna antipsikotik generasi kedua dibandingkan kelompok kontrol, yaitu sebesar 4,38 dibandingkan 1,70 per 1.000 *person-years*. Penggunaan antipsikotik generasi kedua dikaitkan dengan peningkatan risiko gagal ginjal akut sebesar 2,57 kali lipat dibandingkan kelompok kontrol (HR = 2,57; 95% CI 1,79–3,68), yang menunjukkan adanya hubungan antara penggunaan antipsikotik generasi kedua dan peningkatan risiko gangguan fungsi ginjal.[45]

Namun demikian, tidak semua penelitian menunjukkan bahwa penggunaan antipsikotik berhubungan dengan peningkatan risiko gangguan fungsi ginjal. Penelitian oleh Oshima M, *et al*, melaporkan bahwa penggunaan risperidon justru berhubungan dengan penurunan risiko penurunan fungsi ginjal pada pasien skizofrenia dibandingkan kelompok kontrol. Hasil penelitian menunjukkan bahwa penggunaan risperidon menurunkan risiko penurunan fungsi ginjal yang ditandai dengan penurunan *estimated glomerular filtration rate* (eGFR) ≥40% sebesar 46% (HR = 0,54; 95% CI 0,33–0,87; p = 0,011).[10] Temuan ini menunjukkan bahwa pengaruh antipsikotik terhadap fungsi ginjal dapat bervariasi bergantung pada jenis antipsikotik yang digunakan, sehingga hubungan antara penggunaan antipsikotik dan fungsi ginjal masih memerlukan penelitian lebih lanjut.

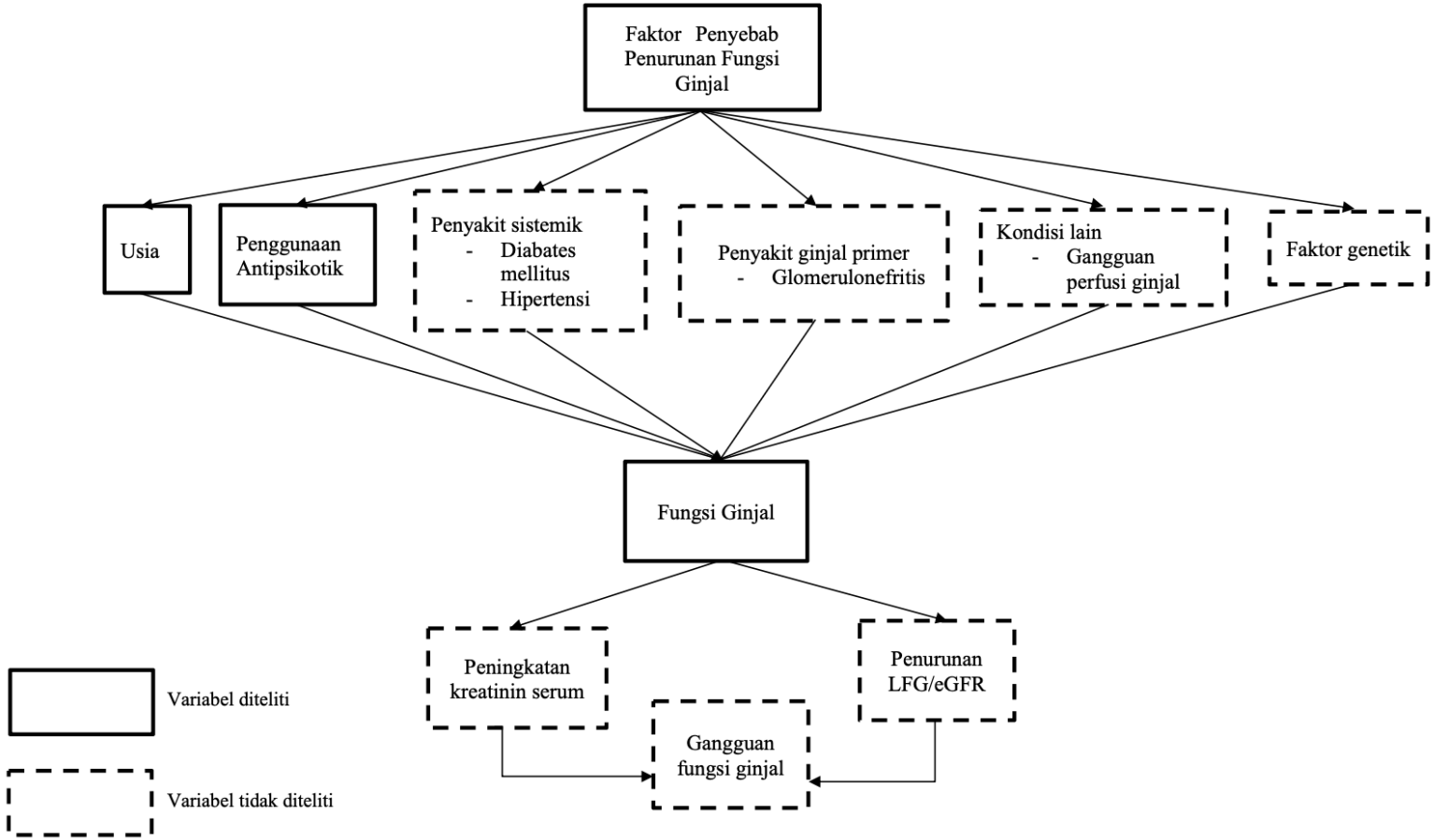
2.2 Ringkasan pustaka

Tabel 1. Ringkasan pustaka

Peneliti	Lokasi & waktu	Desain	Subjek	Variabel yang diteliti	Lama	Hasil
Wang HY, *et al*. [9]	Taiwan 2000 - 2013	Nested case-control study	267.807 pasien gangguan jiwa dengan 3.411 kasus CKD	Penggunaan antipsikotik generasi kedua dan risiko CKD	13 tahun	Risiko CKD meningkat pada pasien yang menggunakan antipsikotik generasi kedua dibandingkan bukan pengguna (OR=1,30;95% CI 1,13-1,51).
Papatriantafyllou E, *et al*. [44]	Yunani 2018 - 2020	Prospective study	35 pasien psikiatri yang menggunakan antipsikotik generasi kedua	Penggunaan antipsikotik jangka panjang dan fungsi ginjal	2 tahun	Ditemukan peningkatan signifikan kadar kreatinin pada tahun tahun ketiga penggunaan antipsikotik generasi kedua (p=0,029).
Sharon R, *et al.*[45]	Denmark, 2005–2015	Population-based cohort study	36.581 pengguna baru antipsikotik generasi kedua (SGA)	Penggunaan SGA dan risiko gagal ginjal akut pada lansia	10 tahun	Insidensi gagal ginjal akut lebih tinggi pada pengguna SGA dibanding kontrol

			dipasangkan dengan 365.810 kontrol populasi			(4,38 vs 1,70 per 1000 person-years); HR=2,57 (95% CI 1,79–3,68).
Oshima M, *et al*. [10]	Jepang (Kanazawa) 2010–2020	Retrospective cohort study	1.680 pasien skizofrenia (212 kelompok risperidon, 1.468 kelompok kontrol).	Penggunaan risperidon dan penurunan fungsi ginjal (eGFR)	10 tahun	Penggunaan risperidon menurunkan risiko penurunan fungsi ginjal (eGFR ≥40%) pada pasien skizofrenia dibandingkan kontrol (HR=0,54; 95% CI 0,33–0,87; p=0,011).

2.3 Kerangka teori



Gambar 1. Kerangka Teori

BAB III
KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL

3.1 Kerangka konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep

3.2 Variabel penelitian

3.2.1 Variabel tergantung

Variabel tergantung pada penelitian ini adalah fungsi ginjal

3.2.2 Variabel bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah penggunaan antipsikotik

3.3 Definisi operasional

Tabel 2. Definisi operasional

Variabel	Definisi	Alat ukur	Cara mengukur	Hasil	Skala	Referensi
Penggunaan Antipsikotik	Pemberian obat antipsikotik untuk mengobati gejala psikosis seperti halusinasi, waham, dan gangguan perilaku pada gangguan psikotik seperti skizofrenia.	Rekam medis pasien	Menelusuri data rekam medis pasien skizofrenia untuk melihat adanya riwayat pemberian obat antipsikotik selama perawatan.	1. Jenis Antipsikotik - Menggunakan antipsikotik golongan tipikal - Menggunakan antipsikotik golongan atipikal - Menggunakan kombinasi obat antipsikotik 2. Durasi penggunaan - < 1 tahun - ≥ 1 tahun 3. Bentuk sediaan - Injeksi - Oral - Kombinasi	Nominal	Wu H, *et al*. 2024. [46]

Fungsi Ginjal	Fungsi ginjal merupakan kemampuan ginjal dalam melakukan filtrasi darah serta menjaga keseimbangan cairan elektrolit dalam tubuh yang dinilai berdasarkan nilai *estimated glomerular filtration rate* (eGFR) yang dihitung dari kadar kreatinin serum pasien.	Rekam medis pemeriksaan laboratorium kreatinin serum	Mengambil nilai kreatinin serum dari rekam medis pemeriksaan laboratorium pada rekam medis pasien, kemudian menghitung eGFR menggunakan rumus CKD-EPI.	Normal: eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m^2 Menurun: eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2	Ordinal	Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO 2024.[47]
Usia	Lama hidup responden yang dihitung sejak tanggal lahir sampai waktu penelitian yang tercatat pada rekam medis pasien.	KTP/SIM	Peneliti mencatat usia pasien yang tertera pada rekam medis kemudian dikelompokkan sesuai kategori umur Kementerian Kesehatan RI.	1. Dewasa (18 – 45 tahun) 2. Pra lansia (46 – 59 tahun) 3. Lansia (60 – 69 tahun)	Ordinal	Kementerian Kesehatan RI.[48]

BAB IV
METODE

4.1 Desain

Penelitian ini memakai pendekatan observasional analitik dengan metode potong lintang (*cross-sectional*). Dalam pendekatan ini, variabel independen yaitu penggunaan antipsikotik dan variabel dependen yaitu fungsi ginjal pada pasien skizofrenia dievaluasi pada waktu yang bersamaan tanpa ada intervensi dari peneliti.

Metode *cross-sectional* diterapkan untuk mengidentifikasi adanya hubungan antara penggunaan antipsikotik dan fungsi ginjal pada pasien skizofrenia berdasarkan data rekam medis atau hasil pemeriksaan laboratorium yang tersedia.

4.2 Lokasi dan waktu

Penelitian ini akan dilaksanakan di Rumah Sakit Jiwa Dr. Soeharto Heerdjan. Pengumpulan data akan dilakukan melalui rekam medis pasien skizofrenia yang sedang menjalani terapi antipsikotik.

Pelaksanaan penelitian direncanakan berlangsung pada bulan Agustus sampai November tahun 2026, yang mencakup tahap persiapan, pengumpulan data, pengolahan data, analisis statistik, dan penulisan laporan penelitian.

4.3 Populasi dan subjek

4.3.1 Populasi

4.3.1.1 Populasi target

Populasi target dari penelitian ini adalah seluruh pasien yang didiagnosis dengan skizofrenia dan menerima terapi antipsikotik.

4.3.1.2 Populasi terjangkau

Populasi terjangkau terdiri atas pasien skizofrenia yang menjalani terapi antipsikotik dan melakukan pemeriksaan fungsi ginjal di Rumah Sakit Jiwa Dr. Soeharto Heerdjan.

4.3.2 Subjek

4.3.2.1 Kriteria pemilihan subjek

Kriteria inklusi

1. Pasien dengan diagnosis skizofrenia usia 18 - 69 tahun yang tercatat dalam rekam medis oleh dokter spesialis jiwa.
2. Pasien yang sedang dalam terapi antipsikotik minimal 1 bulan.
3. Pasien yang memiliki data pemeriksaan kreatinin serum pada rekam medis sehingga dapat dihitung nilai eGFR untuk menilai fungsi ginjal.

Kriteria eksklusi

1. Pasien dengan penyakit ginjal yang telah terdiagnosis sebelum pengobatan antipsikotik.
2. Pasien dengan riwayat diagnosis diabetes melitus, hipertensi atau glomerulonefritis sebelum pengobatan antipsikotik.

4.3.2.2 Perhitungan jumlah subjek

Populasi infinit :

$$n_0 = \frac{Z \propto^2 \ x\ p\ x\ q}{d^2}$$

$$n_0 = \frac{1{,}96^2 x\ 0{,}003\ x\ 0{,}997}{0{,}01^2}$$

$$n_0 = \frac{0{,}01149022}{0{,}0001}$$

$$n_0 = 114{,}902$$

Keterangan :

n = jumlah sampel yang dibutuhkan pada populasi infinit

n_0= jumlah sampel minimal

$Z \propto$ = tingkat kemaknaan dikehendaki adalah 95%, dengan nilai 1,96

p = prevalensi skizofrenia 0,3%[3]

q = 1 – 0,003 = 0,997

d = kesalahan absolut yang dapat diterima, pada penelitian ini adalah 1% (0,01)

Populasi finit :

$$n = \frac{n_0}{(1 + \frac{n_0}{N})}$$

$$n = \frac{114{,}902}{(1 + \frac{114{,}902}{2.900})}$$

$$n = \frac{114{,}902}{1{,}039}$$

$$n = 110{,}58 = 111$$

Keterangan :

n = jumlah sampel yang digunakan untuk sampel finit

n_0= jumlah sampel minimal

N = jumlah populasi terjangkau yaitu 2.900 pasien

Pada perhitungan sampel perlu ditambahkan 15% jumlah sampel *drop out* sehingga perhitungan jumlah sampel yang dibutuhkan adalah sebagai berikut

$$n = 111$$

$$n = 111 + drop\ out\ 15\%$$

$$n = 127{,}65$$

$$n = 128\ responden$$

Setelah hasil populasi ditambahkan *drop out* sebesar 15%, responden yang dibutuhkan pada penelitian ini adalah 128 responden.

4.4 Bahan dan instrumen

Bahan dan instrumen yang digunakan dalam penelitian ini meliputi :

1. Data rekam medis pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi antipsikotik.
2. Data penggunaan obat antipsikotik, termasuk jenis dan lama penggunaan.
3. Data pemeriksaan fungsi ginjal, seperti :
   - Kreatinin serum
   - Estimasi laju filtrasi glomerulus (eGFR)
4. Rumus eGFR

   $$eGFR = 142 \times \min\left(\frac{Scr}{K}, 1\right)^{a} \times \max\left(\frac{Scr}{K}, 1\right)^{-1,200} \times 0{,}09938^{Usia} \times 1{,}012^{(jika\ perempuan)}$$

   Keterangan:

   eGFRcr = estimasi laju filtrasi glomerulus (mL/menit/1,73 m^2)

   Scr = kadar kreatinin serum (mg/dL)

   k = 0,7 (perempuan) atau 0,9 (laki-laki)

   a = -0,241 (perempuan) atau -0,302 (laki-laki)

Age = usia (tahun)

5. Lembar pengumpulan data yang digunakan untuk mencatat variabel penelitian.

Fungsi ginjal akan dinilai berdasarkan nilai eGFR atau kreatinin serum yang tersedia dalam rekam medis pasien

4.5 Analisis statistik

Data yang telah dikumpulkan akan dianalisis dengan menggunakan perangkat lunak *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versi 31 melalui tahap-tahap berikut ini:

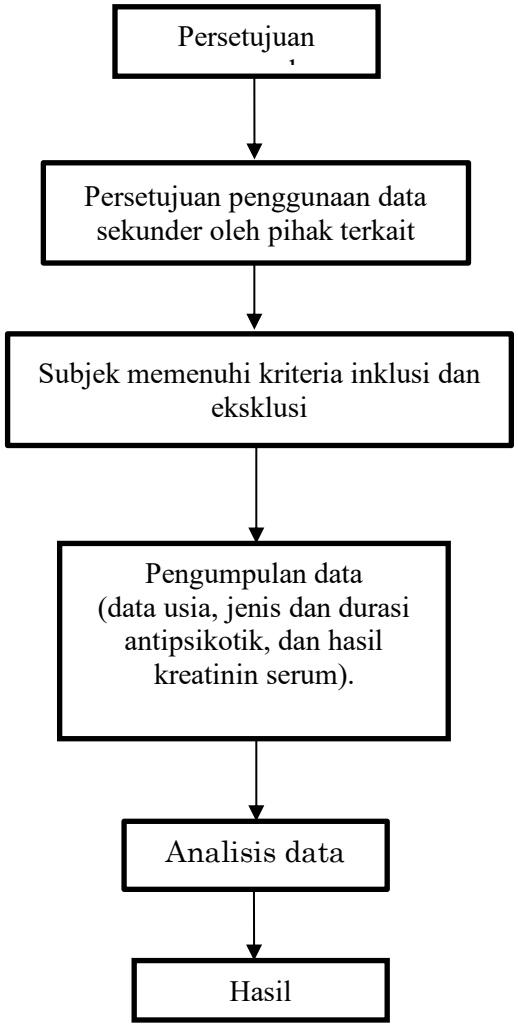
1. Analisis univariat

   Digunakan untuk menjelaskan distribusi karakteristik dari subjek penelitian seperti usia, jenis obat antipsikotik, durasi penggunaan antipsikotik, bentuk sediaan antipsikotik dan nilai fungsi ginjal.

2. Analisis bivariat

   Digunakan untuk menyelidiki hubungan antara penggunaan antipsikotik dan fungsi ginjal pada pasien skizofrenia. Uji statistik yang digunakan adalah uji *Chi*-Square dengan nilai $p < 0,05$ menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna.

4.6 Alur kerja penelitian



Gambar 3. Alur kerja

4.7 Etika penelitian

Penelitian ini akan dilakukan setelah lolos kaji etik Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti.

4.8 Penjadwalan penelitian

Tabel 3. Penjadwalan pelaksanaan penelitian

Kegiatan	WAKTU											
	Februari		Maret		April		Mei		Juni		Juli	
Pemilihan judul												
Penyusunan dan penyelesaian BAB I **(Pendahuluan)**												
Penyusunan dan penyelesaian BAB II (**Tinjauan Pustaka)**												
Penyusunan dan penyelesaian BAB III **(Kerangka konsep & definisi operasional)**												
Penyusunan dan penyelesaian BAB IV **(Metode)**												
Persiapan ujian												

DAFTAR PUSTAKA

1. Orsolini L, Pompili S, Volpe U. Schizophrenia: A Narrative Review of Etiopathogenetic, Diagnostic and Treatment Aspects. J Clin Med. 27 Agustus 2022;11(17):5040. doi:10.3390/jcm11175040 PubMed PMID: 36078967; PubMed Central PMCID: PMC9457502.
2. Yati S, Rosiska M. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kemampuan Keluarga dalam Merawat Pasien Skizofrenia di Wilayah Kerja Puskesmas Kumun Debai. Malahayati Nurs J. 1 Maret 2025;7(3):1287–302. doi:10.33024/mnj.v7i3.16104
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Survei Kesehatan Indonesia 2023 Dalam Angka. Jakarta: Badan Kebijakan Pembangunan Kesehatan; 2024.
4. Cahaya N, Kristina SA, Widayanti AW, Green JA. Pharmacist-led Si-care (schizophrenia care) model to improve medication adherence and symptom management in schizophrenia. Explor Res Clin Soc Pharm. 22 November 2024;16:100544. doi:10.1016/j.rcsop.2024.100544 PubMed PMID: 39687446; PubMed Central PMCID: PMC11647222.
5. Hall JE. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 12. ed. Philadelphia, Pa: Saunders; 2011. 1 hlm. (Student consult).
6. Goodman & Gilman's: : The Pharmacological Basis of Therapeutics /. 13th ed. New York, N.Y.: McGraw-Hill Education LLC.
7. Pham M, Caglayan A. A Comprehensive Review of Schizophrenia and Antipsychotic Metabolism as a Predictor of Treatment Response. Cureus. 24 Juli 2024. doi:10.7759/cureus.65279
8. Raphaël C, Remington G, Agid O. Renal Impairment and Dose Adjustment of Long-Acting Injectable Antipsychotics: Are We Getting It Right? A Case Report. Focus. Oktober 2024;22(4):492–4. doi:10.1176/appi.focus.20240007
9. Wang HY, Huang CLC, Feng IJ, Tsuang HC. Second-generation antipsychotic medications and risk of chronic kidney disease in schizophrenia: population-based nested case–control study. BMJ Open. Mei 2018;8(5):e019868. doi:10.1136/bmjopen-2017-019868
10. Oshima M, Toyama T, Nakade Y, *et al*. Association Between Risperidone Use and Kidney Function Decline in Patients with Schizophrenia: A Retrospective Cohort Study. Clin Ther. September 2023;45(9):889–93. doi:10.1016/j.clinthera.2023.07.002
11. Anwar A, Mustafa AM, Abdou K, A. Rabie M, El-Shiekh RA, El-Dessouki AM. A comprehensive review on schizophrenia: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, conventional treatments, and proposed natural compounds used for management. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. November 2025;398(11):15231–55. doi:10.1007/s00210-025-04351-0
12. Sampogna G, Di Vincenzo M, Giuliani L, *et al*. A Systematic Review on the Effectiveness of Antipsychotic Drugs on the Quality of Life of Patients with

Schizophrenia. Brain Sci. 10 November 2023;13(11):1577. doi:10.3390/brainsci13111577
13. Ceraso A, Lin JJ, Schneider-Thoma J, *et al*. Maintenance Treatment With Antipsychotic Drugs in Schizophrenia: A Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. Schizophr Bull. 12 Mei 2022;48(4):738–40. doi:10.1093/schbul/sbac041 PubMed PMID: 35556140; PubMed Central PMCID: PMC9212092.
14. Alwiyah F, Rudiyanto W, Anggraini DI, Windarti I. Anatomi dan Fisiologi Ginjal: Tinjauan Pustaka. 2024. doi:doi:10.53089/medula.v14i2.977.
15. Imenez Silva PH, Mohebbi N. Kidney metabolism and acid–base control: back to the basics. Pflüg Arch - Eur J Physiol. Agustus 2022;474(8):919–34. doi:10.1007/s00424-022-02696-6
16. Dahl SL, Bapst AM, Khodo SN, Scholz CC, Wenger RH. Fount, fate, features, and function of renal erythropoietin-producing cells. Pflüg Arch - Eur J Physiol. Agustus 2022;474(8):783–97. doi:10.1007/s00424-022-02714-7
17. Haque ATME, Razzaque MS. Specialty grand challenge: existing issues and emerging frontiers in renal endocrinology. Front Endocrinol. 17 Juli 2025;16:1651141. doi:10.3389/fendo.2025.1651141
18. Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A, Anders HJ. Acute kidney injury. Nat Rev Dis Primer. 15 Juli 2021;7(1):52. doi:10.1038/s41572-021-00284-z
19. Romagnani P, Agarwal R, Chan JCN, *et al*. Chronic kidney disease. Nat Rev Dis Primer. 30 Januari 2025;11(1):8. doi:10.1038/s41572-024-00589-9
20. Mark PB, Stafford LK, Grams ME, *et al*. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease in adults, 1990–2023, and its attributable risk factors: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. The Lancet. November 2025;406(10518):2461–82. doi:10.1016/S0140-6736(25)01853-7
21. Francis A, Harhay MN, Ong ACM, *et al*. Chronic kidney disease and the global public health agenda: an international consensus. Nat Rev Nephrol. Juli 2024;20(7):473–85. doi:10.1038/s41581-024-00820-6
22. Connor S, Roberts RA, Tong W. Drug-induced kidney injury: challenges and opportunities. Toxicol Res. 1 Juli 2024;13(4):tfae119. doi:10.1093/toxres/tfae119
23. Karimzadeh I, Barreto EF, Kellum JA, *et al*. Moving toward a contemporary classification of drug-induced kidney disease. Crit Care. 9 November 2023;27:435. doi:10.1186/s13054-023-04720-2 PubMed PMID: 37946280; PubMed Central PMCID: PMC10633929.
24. Garcia G, Pacchini VR, Zamoner W, Balbi AL, Ponce D. Drug-induced acute kidney injury: a cohort study on incidence, identification of pathophysiological mechanisms, and prognostic factors. Front Med. 29 Oktober 2024;11:1459170. doi:10.3389/fmed.2024.1459170
25. Vaidya SR, Aeddula NR. Chronic Kidney Disease. Dalam: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [dikutip 13 Juni 2026]. Tersedia pada: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535404/ PubMed PMID: 30571025.

26. Goyal A, Daneshpajouhnejad P, Hashmi MF, Bashir K. Acute Kidney Injury. Dalam: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [dikutip 13 Juni 2026]. Tersedia pada: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441896/ PubMed PMID: 28722925.
27. Biso L, Carli M, Scarselli M, Longoni B. Overview of Novel Antipsychotic Drugs: State of the Art, New Mechanisms, and Clinical Aspects of Promising Compounds. Biomedicines. 1 Januari 2025;13(1):85. doi:10.3390/biomedicines13010085
28. Saputra WAD, Apriliana E, Jausal AN. Penatalaksanaan secara Komprehensif Pasien Laki-Laki Usia 20 Tahun dengan Skizofrenia melalui Pendekatan Kedokteran Keluarga. J Penelit Perawat Prof. 24 Januari 2024;6(3):1225–36. doi:10.37287/jppp.v6i3.2593
29. Lyman M, McCutcheon RA. Antipsychotic drugs at 75: the past, present, and future of psychosis management. Br Med Bull. 22 September 2025;156(1):ldaf016. doi:10.1093/bmb/ldaf016
30. Crutzen S, Gangadin S, Hua KH, *et al*. The Association of Antipsychotic Treatment and Side Effects With Societal Recovery and Happiness: A Naturalistic Cohort Study of People in Long-term Care for a Psychotic Disorder. Schizophr Bull. 13 Agustus 2025;sbaf122. doi:10.1093/schbul/sbaf122
31. Chokhawala KP, Stevens L. Antipsychotic Medications. Dalam: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [dikutip 13 Juni 2026]. Tersedia pada: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519503/ PubMed PMID: 30137788.
32. Weston-Green K. Antipsychotic Drug Development: From Historical Evidence to Fresh Perspectives. Front Psychiatry. 16 Juni 2022;13:903156. doi:10.3389/fpsyt.2022.903156
33. Fusaroli M, Raschi E, Giunchi V, *et al*. Impulse Control Disorders by Dopamine Partial Agonists: A Pharmacovigilance-Pharmacodynamic Assessment Through the FDA Adverse Event Reporting System. Int J Neuropsychopharmacol. 27 Mei 2022;25(9):727–36. doi:10.1093/ijnp/pyac031 PubMed PMID: 35639870; PubMed Central PMCID: PMC9515127.
34. Rosso G, Peracchia S, Rizzo Pesci N, Di Salvo G, Maina G. Third-Generation Antipsychotics as Augmentation in Treatment-Resistant Obsessive–Compulsive Disorder: A Narrative Review of Efficacy and Tolerability. Biomedicines. 14 Januari 2026;14(1):179. doi:10.3390/biomedicines14010179 PubMed PMID: 41595713; PubMed Central PMCID: PMC12838634.
35. Fadgyas-Stanculete M, Capatina OO. Glutamate-Based Therapeutic Strategies for Schizophrenia: Emerging Approaches Beyond Dopamine. Int J Mol Sci. 2 Mei 2025;26(9):4331. doi:10.3390/ijms26094331 PubMed PMID: 40362567; PubMed Central PMCID: PMC12072206.
36. Carrascal-Laso L, Isidoro-García M, Ramos-Gallego I, Franco-Martín MA. Review: Influence of the CYP450 Genetic Variation on the Treatment of Psychotic Disorders. J Clin Med. 21 September 2021;10(18):4275.

doi:10.3390/jcm10184275 PubMed PMID: 34575384; PubMed Central PMCID: PMC8464829.
37. Pham M, Caglayan A. A Comprehensive Review of Schizophrenia and Antipsychotic Metabolism as a Predictor of Treatment Response. Cureus. 2024;16(7):e65279. doi:10.7759/cureus.65279 PubMed PMID: 39184784; PubMed Central PMCID: PMC11343069.
38. Moschny N, Hefner G, Grohmann R, *et al*. Therapeutic Drug Monitoring of Second- and Third-Generation Antipsychotic Drugs—Influence of Smoking Behavior and Inflammation on Pharmacokinetics. Pharmaceuticals. 27 Mei 2021;14(6):514. doi:10.3390/ph14060514
39. Carli M, Kolachalam S, Longoni B, *et al*. Atypical Antipsychotics and Metabolic Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Differences. Pharmaceuticals. 8 Maret 2021;14(3):238. doi:10.3390/ph14030238 PubMed PMID: 33800403; PubMed Central PMCID: PMC8001502.
40. Akinola PS, Tardif I, Leclerc J. Antipsychotic-Induced Metabolic Syndrome: A Review. Metab Syndr Relat Disord. 1 Agustus 2023;21(6):294–305. doi:10.1089/met.2023.0003
41. Carswell C, Cogley C, Bramham K, Chilcot J, Noble H, Siddiqi N. Chronic kidney disease and severe mental illness: a scoping review. J Nephrol. 8 April 2023;36(6):1519–47. doi:10.1007/s40620-023-01599-8
42. Goetz-Kundera Z, Przekopińska B, Walichniewicz P, Niewada M, Lew-Starowicz M. Comparative effects of pharmacological treatment for weight gain in patients treated with antipsychotics. A systematic review and network meta-analysis. Compr Psychiatry. November 2025;143:152632. doi:10.1016/j.comppsych.2025.152632
43. Sun Y, Zhao H, Jiang X, Mai Q. The Effect of Several Commonly Used Antipsychotic Drugs on the Renal Function of Patients with Mental Illness. Nat Sci. 2022;14(02):19–23. doi:10.4236/ns.2022.142003
44. Papatriantafyllou E, Efthymiou D, Markopoulou M, Sakellariou EM, Vassilopoulou E. The Effects of Use of Long-Term Second-Generation Antipsychotics on Liver and Kidney Function: A Prospective Study. Diseases. 22 Juli 2022;10(3):48. doi:10.3390/diseases10030048
45. Sharon R, Lange T, Aakjær M, Brøgger Kristiansen S, Baltzer Houlind M, Andersen M. Incidence of hospital contacts with acute kidney injury after initiation of second-generation antipsychotics in older adults: a Danish population-based cohort study. Eur J Clin Pharmacol. Agustus 2022;78(8):1341–9. doi:10.1007/s00228-022-03339-6
46. Wu H, Burschinski A, Schneider-Thoma J, Leucht S, Siafis S. Antipsychotics for antipsychotic-naïve people with psychosis. Cochrane Schizophrenia Group, editor. Cochrane Database Syst Rev. 7 Februari 2024;2024(2). doi:10.1002/14651858.CD015665
47. KDIGO 2024. Kidney Int. April 2024;105(4):A1. doi:10.1016/S0085-2538(24)00110-8

48. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Kategori Usia [Internet]. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; [dikutip 4 Juli 2026]. Tersedia pada: https://ayosehat.kemkes.go.id/kategori-usia

LAMPIRAN

Lampiran 1. *Dummy table* Univariat

Variabel	Jumlah (n)	Persentase (%)
Penggunaan Antipsikotik		
Jenis		
Tipikal		
Atipikal		
Kombinasi antipsikotik		
Durasi		
< 1 tahun		
≥ 1 tahun		
Bentuk sediaan		
Injeksi		
Oral		
Kombinasi		
Fungsi Ginjal		
Normal (eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m^2)		
Menurun (eGFR < 60 mL/min/1,73 m^2)		
Usia		
Dewasa (18 – 45 tahun)		
Pra lansia (46 – 59 tahun)		
Lansia (60 – 69 tahun)		

Lampiran 2. *Dummy table* Bivariat

Variabel	Fungsi Ginjal				*p-value*
	Normal		Menurun		
	N	%	N	%	
Penggunaan antipsikotik					
Tipikal					
Atipikal					
Kombinasi antipsikotik					