

TINJAUAN PUSTAKA



Efek Penggunaan Obat Antikolinergik Pada Pasien Skizofrenia

Effects of Using Anticholinergic Drugs on Schizophrenic Patients

Oleh:

Andi Zulkifli *)

Nining Febriyana **)

* Dokter umum, peserta PPDS I Ilmu Kedokteran Jiwa Departemen/SMF Ilmu Penyakit Jiwa FK Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

** Dokter spesialis Kedokteran Jiwa/Psikiater, Staf Pengajar pada Departemen /SMF Ilmu Penyakit Jiwa FK Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

ABSTRAK

Skizofrenia merupakan penyakit dengan gejala klinis psikopatologi yang melibatkan kognitif, emosi, persepsi dan perilaku dengan perjalanan penyakit yang bervariasi dan berlangsung lama, diterapi dengan menggunakan obat antipsikotik. Obat ini menyembuhkan gejala akan tetapi tidak menyembuhkan penyakit skizofrenia. Selain itu obat tersebut mempunyai efek samping berupa ekstrapiramidal (EPS), misalnya parkinsonisme, diskinesia, akatisia, dan distonia yang sangat mengganggu sehingga pasien sering tidak melanjutkan pengobatan. EPS dapat muncul sejak awal pemberian obat antipsikotik tergantung dari besarnya dosis. Untuk mengatasi EPS dapat diberikan obat antikolinergik, misalnya sulfas atropin, triheksifenidil, dan difenhidramin. Selain bermanfaat untuk mengatasi EPS obat antikolinergik juga mempunyai efek yang merugikan seperti penurunan fungsi kognitif, perubahan perilaku, dan penurunan fungsi memori. Oleh karena itu perlu kehati-hatian terhadap pemberian obat tersebut terhadap pasien.

Kata kunci: skizofrenia, antikolinergik, efek samping ekstrapiramidal.

ABSTRACT

Schizophrenia is a disease with psychopathology clinical symptoms that involve cognition, emotion, perception and behavior with various course of illness chronic progression, treated with antipsychotic drugs. This medicine will alleviate the symptoms but not cure the schizophrenia. Antipsychotic has various side effects, such as extrapyramidal syndrome (EPS). Symptoms of EPS are parkinsonism, dyskinesia, akathisia, and dystonia which is very disturbing and may cause patients often discontinue treatment. EPS can be present at the start of antipsychotic medication depends on the dosage. EPS can treated with anticholinergic drugs, such as atropine sulfate, trihexyphenidil, and diphenhydramine. On the other than that anticholinergic drugs may cause cognitive impairment, behavioral changes, and a decline in memory function. Therefore the drug must be carefully administered.

Keywords : schizophrenia , anticholinergics , extrapyramidal side effects

Tinjauan Kepustakaan

BAB I. PENDAHULUAN

Skizofrenia merupakan sindrom klinik, termasuk gangguan psikotik yang paling banyak dijumpai, dan merupakan masalah kesehatan masyarakat di seluruh daerah di dunia ini. Prevalensi skizofrenia 1% dari populasi umum dan mendapatkan pengobatan dengan obat antipsikotik. Obat ini menyembuhkan gejala akan tetapi tidak menyembuhkan penyakit skizofrenia. Selain itu obat tersebut mempunyai efek samping ekstrapiramidal (EPS), misalnya parkinsonisme, diskinesia, akatisia, dan distonia yang sangat mengganggu sehingga pasien sering tidak melanjutkan pengobatan. EPS dapat muncul sejak awal pemberian obat antipsikotik tergantung dari besarnya dosis. Untuk mengatasi EPS dapat diberikan obat antikolinergik, misalnya sulfas atropin, triheksifenidil, dan difenhidramin (Wijono R, et al. 2013, Lumbantobing, 2007).

Antikolinergik adalah sekelompok obat yang menghambat kerja neurotransmitter asetilkolin terutama reseptor-reseptor muskarin yang terdapat di SSP dan organ perifer. Ada dua pendapat tentang penggunaan antikolinergik (triheksifenidil), tidak diberikan secara rutin dan diberikan rutin untuk profilaksis sebelum timbul EPS. Alasan memberikan triheksifenidil profilaksis secara rutin adalah karena EPS merupakan sumber ketidakpatuhan minum obat yang berakibat pada munculnya kekambuhan. Sedangkan dampak dari penggunaan triheksifenidil berpengaruh dalam penatalaksanaan pasien gangguan mental yang menggunakan antipsikotik, sehingga diperlukan suatu pedoman dalam penggunaan triheksifenidil. (Wijono R, et al. 2013). Tinjauan pustaka ini dibuat agar kita mendapatkan gambaran tentang efek obat antikolinergik terhadap pasien yang kita obati.

BAB II. SKIZOFRENIA

2.1 Defenisi

Skizofrenia merupakan penyakit dengan gejala klinis psikopatologi yang melibatkan kognitif, emosi, persepsi dan perilaku dengan perjalanan penyakit yang bervariasi dan berlangsung lama. Penyakit ini tersebar di seluruh dunia dan bisa terjadi pada setiap lapisan masyarakat serta merupakan salah satu masalah kesehatan yang paling penting di dunia. Berdasarkan survei oleh WHO skizofrenia merupakan salah satu dari 10 penyakit yang menyebabkan penderitaan global karena onset pada usia dini, perjalanan penyakit yang cenderung akan berlangsung kronis dengan tingkat keparahan yang bermakna dan menyebabkan penderitaan bukan hanya kepada pasiennya tetapi juga keluarganya (Andreasen, 2011, Saddock & Saddock, 2009).

2.2 Gejala Skizofrenia

Permulaan gejala Skizofrenia umumnya dideteksi oleh keluarga dengan terdapatnya perubahan pada penderita atau kebiasaan lain dari biasanya. Gejala-gejala skizofrenia tersebut dibagi menjadi beberapa kategori (Stahl.S.M, 2008) yaitu, gejala positif, negative, kognitif dan afektif serta egresif. (Stahl.S.M, 2008).

Sedangkan menurut Eugen Bleuler yang memperkenalkan istilah skizofrenia, karena gangguan ini menyebabkan terjadinya perpecahan antara pikiran, emosi dan perilaku menyatakan ada 4 (empat) gejala fundamental (primer) untuk skizofrenia, yaitu asosiasi terganggu, afektif terganggu, autism, dan ambivalensi serta gejala sekunder, antara lain waham, halusinasi, gejala katatonik atau gangguan psikomotor yang lain (Sinaga, 2007, Maramis, 2009).

BAB III. OBAT-OBAT ANTIPSIKOTIK UNTUK SKIZOFRENIA

3.1 Jenis Obat-obat Antipsikotik

Obat antipsikotik yang ada di pasaran saat ini dapat di kelompokkan dalam dua kelompok besar yaitu:

1). Antipsikotika generasi pertama (APG I)

APG I mempunyai cara kerja dengan memblok reseptor dopamine 2 (D2) khususnya di mesolimbik dopamine pathways. Kerja dari APG I menurunkan hiperaktifitas dopamine di jalur mesolimbik sehingga menyebabkan gejala positif menurun. Akan tetapi APG I tidak hanya memblok reseptor D2 di mesolimbik tetapi juga memblok reseptor ditempat lain seperti di jalur mesokortikal, nigrostriatal, dan tuberoinfundibular (Sinaga BR, 2007).

Obat APG I antara lain, fenotiazin seperti rantai aliphatik (Klorpromazin), rantai piperazin (Perphenazin, Trifluoperazin, Flupenazin), rantai piperidin (Thioridazin), butirofenon (Haloperidol) dan dyphenyl-butyl-piperidine (Pimozide) (Stahl.S.M, 2008, Maslim R, 2007).

2). Antipsikotika generasi kedua (APG II)

APG II selain memblokir dopamine juga memblok reseptor serotonin. APG II mempunyai mekanisme kerja melalui interaksi antara serotonin dan dopamine pada empat jalur dopamine di otak. Hal ini yang menyebabkan efek samping EPS sangat rendah dan sangat efektif mengatasi gejala negatif. Penghambatan serotonin menyebabkan terjadinya pelepasan dopamine pada sel bodies dan akson terminal pada post sinaps. Pada nigrostriatal dopamine pathways, serotonin lebih kuat mempengaruhi pelepasan dopamine karena bekerja pada sel bodies dari substansia nigra dan akson terminal basal ganglia (Sinaga, 2007).

Obat APG II antara lain, benzamide (Sulpiride), dibenzodiazepin (Klozapin, Olanzapin, Quetiapin, Zotepin) dan benzisoxazole (Risperidon dan Aripiprazole) (Stahl.S.M, 2008, Maslim R, 2007).

3.2 Efek samping antipsikotik

Efek samping obat antipsikotik dapat berupa, sedasi dan inhibisi psikomotor, gangguan otonomik (hipotensi, mulut kering, kesulitan miksi dan defekasi, hidung tersumbat, mata kabur, tekanan intraokuler meninggi, gangguan irama jantung). Selain itu dapat menimbulkan gangguan ekstrapiramidal. Dapat juga

terjadi gangguan endokrin (amenorrhoe, gynaecomastia), metabolic (jaundice), hematologic (agranulocytosis), tardive dyskinesia, dan sindrom neuroleptik maligna (Maslim, 2007, Stahl, 2008. Haddad & Mattay, 2011).

BAB IV. ANTIKOLINERGIK

4.1 Defenisi

Antikolinergik adalah sekelompok obat yang menghambat kerja neurotransmitter asetilkolin terutama reseptor-reseptor muskarin yang terdapat di SSP dan organ perifer (Katzung, 2002).

4.2 Khasiat dan Efek Samping Antikolinergik:

Khasiat Antikolinergik yaitu meningkatkan denyut nadi, mengurangi sekresi mukus, menurunkan peristaltik, mengurangi tonus dan motilitas saluran lambung-usus. Meningkatkan retensi urine dengan merelaksasi otot detrusor yang menyebabkan kapasitasnya meningkat. Pada mata dapat menyebabkan dilatasi pupil mata dan berkurangnya akomodasi.

Efek samping obat antikolinergik antara lain efek muskarin yaitu mulut kering, obstipasi, retensi urin, tachycardia, palpitasi dan aritmia, gangguan akomodasi dan midriasis. Efek samping sentral seperti gelisah, bingung, eksitasi, halusinasi, dan delirium. Efek nikotin, blokade ganglion seperti hipotensi ortostatik dan impotensi (Ariani, L, 2012).

4.3 Penggolongan Obat Antikolinergik

Penggolongan obat antikolinergik yaitu alkaloid belladonna contohnya atropine. Atropin mempunyai khasiat antikolinergik kuat dan merupakan antagonis khusus dari efek muskarin asetilkolin. Golongan lain yaitu zat-zat Ammonium Kwartener, khasiat antikolinergiknya lebih lemah daripada atropin. Penggunaannya terutama untuk menekan peristaltik dan mengurangi sekresi getah lambung dalam tukak lambung. Golongan Antikolinergik lainnya zat-zat amin tersier (Ariani, L 2012, Stringer, J.L 2008).

5.3. Obat-obat antikolinergik yang digunakan pada pasien skizofrenia

Obat-obat antikolinergik yang digunakan pada pasien skizofrenia antara lain THD, senyawa kongeneriknya, Benzotropin juga Dipenhidramin serta Amantadin (Gan V.H..S & Gan S, 2009). Antipsikosis tipikal seperti Klorpromazin dan Derivat Fenotiazin dan Haloperidol juga memiliki efek antikolinergik. Obat-obat antikolinergik lainnya yaitu antipsikosis atipikal seperti Klozapin. Klozapin menunjukkan efek dopaminergik lemah tetapi dapat mempengaruhi fungsi saraf dopamin pada sistem mesolimbik–mesokortikal otak. Antipsikotik lainnya Olanzapin merupakan derivatienobenzodiazepin, memiliki afinitas terhadap dopamine, reseptor serotonin (5HT₂), muskarinik, histamin (H₁) dan reseptor alfa 1. Meskipun strikturnya mirip dengan klozapin, olanzapin tidak menyebabkan agranulositosis. Quetiapin, obat ini memiliki afinitas terhadap reseptor dopamin (D₂), serotonin (5HT₂), dan bersifat agonis parsial terhadap reseptor serotonin (5HT_{1A}) serta efek anti muskarinik. Obat lainnya yaitu

Risperidon mempunyai afinitas yang tinggi terhadap reseptor serotonin (5HT₂), dan aktifitas menengah terhadap reseptor dopamin (D₂), α_1 dan α_2 adrenergik dan reseptor histamin (Arozal dan Gan, 2007).

BAB V. EFEK OBAT ANTIKOLINERGIK PADA PASIEN SKIZOFRENIA

5.1 Antikolinergik untuk Sindrom Ekstrapiramidal

Penatalaksanaan umum untuk sindrom ekstrapiramidal yakni dengan mulai menurunkan dosis antipsikotik, kemudian pasien diterapi dengan antikolinergik difenhidramin, sulfas atropine atau THD. THD dengan dosis 4-6mg/hari selama 4-6 minggu, lalu dosis diturunkan secara perlahan-lahan, yaitu 2 mg/minggu, untuk melihat apakah pasien telah mengembangkan suatu toleransi terhadap EPS tersebut. Pada reaksi distonia akut berat mendapatkan penanganan cepat dan agresif, umumnya diberikan Dipenhidramin 50 mg im atau bila obat ini tidak tersedia gunakan benztropin 2 mg im. Gejala akatisia diberikan antikolinergik dan amantadin, atau diberikan propranolol dan benzodiazepine seperti klonazepam dan lorazepam. Untuk sindrom parkinson diberikan obat THD. Umumnya disarankan bahwa evaluasi dilakukan setiap enam bulan untuk menarik medikasi anti-EPS pasien dengan pengawasan seksama (Haddad P.M & Mattay V.S, 2011, Ren, et all, 2005. Owens,1990).

5.2 Atropin terhadap Perilaku

Wikler, pada tahun 1952, adalah orang pertama menunjukkan bahwa terdapat korelasi antara EEG dan perilaku, dan hilang ketika atropin diberikan dalam dosis yang cukup besar. Dia menggunakan anjing *unanaesthetized* dengan elektroda ditanamkan dan ia menciptakan istilah "farmakologis disosiasi" untuk menggambarkan fenomena ini (Wikler1s). Fenomena serupa dapat diamati pada kucing . Sejak itu, disosiasi telah dibuktikan pada spesies lain, termasuk tikus, kelinci dan monyet, yaitu hewan menunjukkan perilaku eksitasi. Dalam percobaan ini, ada perbedaan signifikan yang ditemukan dalam kinerja hewan yang dirawat dengan atropin dibandingkan dengan yang diinjeksi dengan saline. Hewan yang diinjeksi saline tidak menunjukkan perubahan perilaku. Obat ini potensiasi efek asetilkolin, baik rangsang dan penghambatan. Percobaan ini menunjukkan bahwa sejumlah neuron di batang otak yang *cholinoceptive* dan bahwa reseptor kolinergik dalam sistem saraf pusat mungkin lebih dari satu jenis (Bradley, 1968).

5.3 Antikolinergik Memperburuk Fungsi Kognitif

Suatu penelitian prospektif dengan metode *cross-sectional*, dilakukan pada 66 pasien di Italia di bangsal geriatri interna yang berpartisipasi dalam *Registry Polytherapies SIMI* (Societa Italiana di Medicina Interna) yang menjalani rawat inap, berusia 65 tahun atau lebih. Status kognitif dinilai dengan Short Blessed Test (SBT) dan fungsi fisik dengan Indeks Barthel. Beban antikolinergik setiap pasien dievaluasi dengan menggunakan *Anticholinergic Cognitive Burden* (ACB) skor dan *Anticholinergic Risk Scale* (ARS) skor. Hasil rata-rata skor SBT untuk pasien yang diobati dengan obat antikolinergik lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang tidak menerima obat antikolinergik yang juga ditunjukkan oleh

skala ACB. Penelitian ini tidak memasukkan 13 pasien karena mereka memiliki diagnosis demensia atau juga dirawat dengan obat antikolinesterase atau memantine (Pasina, et al, 2012).

Pada penelitian pemakai resep dari 341 catatan yang disertakan, skor ACB dihitung untuk semua pasien dan skor ACB dari 3 atau lebih diidentifikasi pada 47,8% (n=163) dari pasien. Terjadi penurunan fungsi kognitif secara signifikan karena jumlah resep obat meningkat. Kemungkinan juga secara signifikan lebih besar untuk pasien dengan hipertensi dan depresi (West et al, 2013).

Beberapa studi telah meneliti penggunaan obat antikolinergik di panti jompo melaporkan bahwa 60% dari lansia AS penghuni panti jompo menggunakan setidaknya satu obat. Studi menggunakan data US National Nursing Home Survey (NNHS) tahun 2004. Hasil Analisis NNHS menunjukkan bahwa, antara 1.317.292 penghuni panti jompo tua, 692.650 telah demensia. Lansia penghuni panti jompo dengan demensia, kebanyakan pasien adalah perempuan, (76,87%), usia >85 tahun (56,07%), non-Hispanik (96,83%) dan kulit Putih (87,80%). Gangguan yang terbanyak adalah dalam hal pengambilan keputusan dan gangguan perilaku (Chatterjee et al, 2010).

Neuron kolinergik mengandung asetilkolin yang terdistribusi difus di korteks serebri dan mempunyai hubungan timbal balik dengan sistem monoamin. Obat antikolinergik dapat menyebabkan berkurangnya fungsi memori, euphoria dan antisosial serta penurunan fungsi bicara. Hipotesis obat antikolinergik menyebabkan terjadinya penurunan fungsi kognitif terutama terkait dengan penurunan neurotransmisi kolinergik. Hipotesis ini telah menyebabkan minat yang besar dalam keterlibatan putatif dari neurotransmisi kolinergik dalam proses pembelajaran dan memori. Fungsi asetilkolin antara lain mempengaruhi kesiagaan, kewaspadaan, dan pemusatan perhatian. Berperan pula pada proses penyimpanan dan pemanggilan kembali ingatan, atensi dan respon individu. Di otak, asetilkolin ditemukan pada cerebral cortex, hippocampus (terlibat dalam fungsi ingatan), ganglia (terlibat dalam fungsi motoris), dan cerebellum (koordinasi bicara dan motoris). Ach merupakan neurotransmitter yang tidak diproduksi didalam neuron. Ia ditransportasikan ke otak dan ditemukan pada seluruh bagian otak. Ach memiliki konsentrasi tinggi di basal ganglia dan cortex motorik.. Peran asetilkolin dalam fungsi kognitif telah diteliti, yang berperan dalam proses pembelajaran dan memori.. Tampaknya hal ini terjadi akibat gangguan yang lebih besar dan lebih spesifik pada reseptor kolinergik. Reseptor kolinergik yaitu reseptor muskarinik ada 5 sub tipe, yakni M1 di ganglia dan berbagai kelenjar. M2 di jantung dan M3 di otot polos dan kelenjar. Reseptor M1 dan M3 menstimulasi fosfolipase C melalui protein G yang belum dikenal, dan menyebabkan peningkatan kadar Ca^{++} intrasel sehingga terjadi kontraksi otot polos dan sekresi kelenjar serta late *excitatory postsynaptic potential* pada ganglia. Aktivasi reseptor M2 di jantung melalui protein G1 menyebabkan hambatan adenil siklase dan aktivasi kanal K^{+} , yang mengakibatkan efek kronotropik dan inotropik negative dari Ach. Reseptor M4 mirip M2, sedangkan M5 mirip M1. Mengenai kedua reseptor terakhir belum jelas diketahui fungsinya (Setiawati dan Gan, 2007). Korelasi antara penurunan penanda kolinergik dan penurunan kognitif mungkin tidak seperti yang telah diasumsikan. Keterlibatan sistem neurotransmitter lain dalam fungsi kognitif mempertimbangkan hasil dari berbagai bidang penelitian, gagasan bahwa Ach memainkan peran penting dalam belajar dan proses memori tampaknya dilebih-lebihkan (Widodo, S. 2012).

5.4 Efek Obat Antikolinergik pada Memori

Suatu penelitian pada tikus yang telah dilatih, yaitu melatih respon penghindaran di mana setiap mendengar suatu bunyi tikus dilatih untuk melompat pada suatu tiang diikuti dengan pemberian sengatan listrik. Pada akhirnya setiap mendengar bunyi hewan tersebut memberi respon dengan melompat. Setelah diinjeksikan dengan Scopolamin (0,2 mg/kg) didapatkan hasil yaitu ketika sinyal akustik diberikan, mereka berjalan sekitar kotak, mencari dan membaui dan ketika didapatkan tiang pada lapangan pandangnya mereka kadang melompat ke atasnya. Hal ini menimbulkan kesan bahwa hewan tersebut tahu mereka harus melakukan sesuatu ketika bel berbunyi tapi mereka tidak tahu apa yang harus mereka lakukan (Herz A. 1968).

BAB VI. RINGKASAN

Skizofrenia merupakan penyakit dengan gejala klinis psikopatologi yang melibatkan kognitif, emosi, persepsi dan perilaku dengan perjalanan penyakit yang bervariasi dan berlangsung lama, diterapi dengan menggunakan obat antipsikotik. Obat ini menyembuhkan gejala akan tetapi tidak menyembuhkan penyakit skizofrenia, selain itu obat tersebut mempunyai efek samping EPS yang sangat mengganggu sehingga pasien sering tidak melanjutkan pengobatan. EPS dapat muncul sejak awal pemberian obat antipsikotik tergantung dari besarnya dosis. Untuk mengatasi EPS dapat diberikan obat antikolinergik.

Antikolinergik adalah sekelompok obat yang menghambat kerja neurotransmitter asetilkolin. Selain bermanfaat untuk mengatasi EPS obat antikolinergik juga mempunyai efek yang merugikan seperti penurunan fungsi kognitif, perubahan perilaku, dan penurunan fungsi memori, oleh karena itu perlu kehati-hatian terhadap pemberian obat tersebut terhadap pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- Andreasen Nancy. C., 2011. *Concept of Schizophrenia: Past, Present, and Future* In: Weinberger D.R., Harrison P. J. (eds). *Schizophrenia*. 3rd. London: Blackwell Publishing Ltd. pp : 3-8
- Ariani, L., 2012, 'Anti Kolinergik dan Obat Perintang Ganglioner' diunduh 18 September 2013, <<http://chamaiaariani.wordpress.com/penyebab-diare/anti-kolinergik-dan-obat-perintang-ganglioner>
- Arozal W., Gan S., 2007. 'Psikotropik' pada Farmakologi dan Terapi, Balai Penerbit FKUI, Jakarta, hal 161-168.
- Bradley, P. B., 1968. *The Effect of Atropin and Related Drugs on EEG and Behaviour' in Anticholinergic Drugs*, Elsevier Publishing Company.
- Chatterjee, S., Mehta, S., Sherer, J. T., Aparasu, R. R., 2010. 'Prevalence and Predictors of Anticholinergic Medication Use in Elderly Nursing Home Residents with Dementia, Analysis of Data from the 2004 National Nursing Home Survey' www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21087068, diunduh tanggal 12 Nopember 2013
- Fortin, M., Fortin P., Rouch, I., Dauphinot, V., Gedeon, C., Genthon, S., Bonnefoy, M. P., Krolak S., 2011. 'Effects of Anticholinergic Drugs on Verbal Episodic Memory Function in the Elderly' www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21329401, diunduh tanggal 12 Nopember 2013.
- Gan, V. H. S., Gan S., 2009. 'Obat penyakit Parkinson' pada Farmakologi dan Terapi, Balai Penerbit FKUI, Jakarta, hal 205-206
- Haddad P. M., Mattay V. S., 2011. 'Neurological Complications of Antipsychotic Drugs' in Schizophrenia Weinberger and Harrison, Blackwell Publishing. Page 561-573
- Herz A., 1968. 'Some Action of Cholinergic and Anticholinergic Drugs on reactive Behaviour' in *Anticholinergic Drugs*, Elsevier Publishing Company.
- Katzung, B. G., 2002, 'Bagian II: Pengantar Farmakologi Otonom' pada *Farmakologi Dasar dan Klinik*, Penerbit Buku kedokteran EGC. Hal 77-94.
- Lumbantobing, S. M., 2007. 'Skizofrenia Gila', Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Maramis, W. F., Maramis, A. A., 2009. 'Skizofrenia' pada *Catatan Ilmu Kedokteran Jiwa Edisi 2*, Penerbit Pusat Penerbitan dan Percetakan, Surabaya. Hal 262
- Owens, D., G. Cunningham, 1990. 'Dystonia – A Potential Psychiatry Pitfall' *The British Journal of Psychiatry*. <http://bjp.rcpsych.org/cgi/eletter-submit/114/514/1186> diunduh tanggal 1 Januari 2014
- Pasina, L., Djade, C. D., Lucca, U., Nobili, A., Tettamanti, M., Franchi, C., Salerno, F., Corrao, S., Marengoni, A., Iorio, A., Marcucci, M., Violi, F., Mannucci, P. Mannuccio., 2012, 'Association of Anticholinergic Burden with Cognitive and Functional Status in a Cohort of Hospitalized Elderly: Comparison of the Anticholinergic Cognitive Burden Scale and Anticholinergic Risk Scale', Published online: 14 December 2012 Springer International Publishing Switzerland 2012.

- Ren, X. S., Huang, Y. H., Lee, A. F., Miller, D. R., Qian, S., Kazis L., 2005. '*adjunctive use of Atypical Antipsychotics and Anticholinergic Drugs Among Patients with Schizophrenia*' Blackwell Publishing, www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15659005, diunduh tanggal 22 Desember 2013
- Saddock, V. A., (2009). '*Kaplan & Saddock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Philadelphia: Lippincott William & Wikins.
- Setiawati, A., Gan, S., 2007, '*Obat Otonom: Susunan Saraf otonom dan Transmisi Neurohumoral*' pada Farmakologi dan Terapi, Balai Penerbit FKUI, Jakarta, hal 29-62
- Sinaga, B. R., 2007, '*Skizofrenia dan Diagnosa Banding*' Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, hal 8.
- Stahl, S. M., 2008, '*Stahl's Essential Psychopharmacology*', Cambridge university press.
- Stringer, J. L., 2008. '*Konsep Dasar Farmakologi Panduan Untuk Mahasiswa*' Penerbit Buku Kedokteran EGC. <http://books.google.co.id/books?id> Diunduh tanggal 12 Desember 2013
- West, T., Pruchnicki, M. C., Porter, K., Emptage, R., 2013, '*Evaluation of anticholinergic burden of medications in older adults*' in *Journal of the American Pharmacists Association*', www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24030127, diunduh tanggal 2 Desember 2013.
- Widodo, S. 2012. '*Neurotransmitter Otak, Gangguan Perilaku dan Gangguan Psikiatrik*' www.tumbuhkembanganakku.com diunduh tanggal 21 Pebruari2014
- Wikler, A., 1952, '*Pharmacologic dissociation of behavior and EEG "sleep Patterns" in dog: morphine, N-allynomorphine, and atropine*. Proc Soc, exp. Biol.N.Y
- Wijono R., Nasrun M. W., Damping, C. E., 2013, '*Gambaran dan Karakteristik Penggunaan Triheksifenidil pada Pasien yang Mendapat Terapi Antipsikotik*' http://tropic-infection.ui.ac.id/data/index.php?uPage=jurnal.view_detail&smod=publikasi&sp=public&id_publication=78, diunduh tanggal 22 Desember 2013