

Perbandingan Regimen Terapi Antipsikotik Berbasis Risperidon Terhadap Sindrom Ekstrapiramidal, Fungsi Kognitif, dan Gangguan Metabolik Pada Pasien *Schizophrenia*

Risperidone Based Antipsychotic Therapy Regimen Comparison to Extrapyramidal Syndrome, Cognitive Function, and Metabolic Disorders in Schizophrenia Patients

Hendik Riawan¹, Cecep Sugeng Kristanto², Zullies Ikawati^{3*}

¹ Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

² Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada

³ Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

Corresponding author: Zullies Ikawati; Email: ikawati@yahoo.com

Submitted: 04-10-2020

Revised: 09-11-2020

Accepted: 09-11-2020

ABSTRAK

Target kerja setiap regimen antipsikotik menimbulkan efek samping berbeda baik digunakan secara tunggal maupun kombinasi. Risperidon tunggal, kombinasi risperidon-klorpromazin dan risperidon-klozapin merupakan 3 besar regimen terapi antipsikotik terbanyak yang digunakan di Instalasi rawat jalan RS Ernaldi Bahar Palembang. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh 3 regimen terapi antipsikotik berbasis risperidon terhadap kejadian sindrom ekstrapiramidal (EPS), fungsi kognitif, serta gangguan metabolik. Rancangan penelitian *Cohort Prospective pre-post test* menggunakan alat bantu kuesioner *Extrapyramidal Symptom Rating Scale* (ESRS) untuk mengetahui kejadian EPS, *Mini Mental State Examination* (MMSE) untuk mengetahui perubahan fungsi kognitif serta mengukur *Body Mass Index* (BMI), kolesterol total, tekanan darah, dan gula darah sewaktu (GDS) untuk mengetahui adanya gangguan metabolik. Pengambilan data dilakukan pada pasien rawat jalan periode Maret–April 2020. Diperoleh sebanyak 361 subyek penelitian, namun akibat pandemi covid-19 maka hanya 180 yang memenuhi kelengkapan data untuk dianalisa dan terdistribusi merata ke dalam 3 regimen terapi antipsikotik yang diteliti. Analisis demografi responden dilakukan secara deskriptif. Uji *Kruskal Wallis* digunakan untuk mengetahui perbandingan regimen terapi antipsikotik berbasis risperidon terhadap kejadian EPS, sedangkan untuk melihat perburukan fungsi kognitif dan gangguan metabolik digunakan Uji *Chi-square*. Hasil penelitian menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan munculnya kejadian parkinson ($p=0,000$) dan distonia ($p=0,027$). Penggunaan obat antikolinergik yang tidak adekuat merupakan faktor pengganggu yang ikut mempengaruhi secara signifikan terhadap kejadian parkinson ($p=0,048$). Serta tidak terdapat perbedaan yang signifikan dalam perburukan fungsi kognitif ($p=0,465$), BMI ($p=0,610$), kolesterol total ($p=0,167$), tekanan darah ($p=0,327$) dan GDS ($p=0,218$) antar 3 regimen terapi antipsikotik berbasis risperidon.

Kata kunci: *Schizophrenia*; efek samping; regimen antipsikotik

ABSTRACT

The work target of each antipsychotic regimen causes different side effects both alone and in combination. Single risperidone, a combination of risperidone-chlorpromazine and risperidone-clozapine are the top 3 most antipsychotic therapy regimens used in the outpatient installation of Ernaldi Bahar Hospital Palembang. This study aims to determine the effect of 3 risperidone-based antipsychotic therapy regimens on the incidence of the extrapyramidal syndrome (EPS), cognitive function, and metabolic disorders. The research design of the *Cohort Prospective pre-post test* used the *Extrapyramidal Symptom Rating Scale* (ESRS) questionnaire to determine the incidence of EPS, *Mini-Mental State Examination* (MMSE) to determine changes in cognitive function and measure *Body Mass Index* (BMI), total cholesterol, blood pressure, and blood sugar (GDS) to detect metabolic disorders. Data were collected on outpatients for the period of March – April 2020. As many as 361 study subjects were obtained, but due to the Covid-19 pandemic, only 180 met the completeness of the data to be analyzed and distributed evenly into the 3 antipsychotic therapy regimens studied. The demographic analysis of respondents was carried out descriptively. The *Kruskal Wallis* test was used to determine the comparison of the risperidone-based antipsychotic therapy regimen to the incidence of EPS, while the *Chi-square* test was used to see the deterioration of cognitive function and metabolic disorders. The results showed that there was a significant difference in the occurrence of Parkinson's ($p = 0.000$) and dystonia ($p = 0.027$). Inadequate use of anticholinergic drugs was a confounding factor that significantly influenced the incidence of Parkinson's ($p = 0.048$). And there was no significant difference in worsening cognitive function ($p = 0.465$), BMI ($p = 0.610$), total cholesterol ($p = 0.167$), blood pressure ($p = 0.327$) and GDS ($p = 0.218$) between the 3 antipsychotic therapy regimens risperidone based.

Keywords: *Schizophrenia*; side effects; antipsychotic regimens

PENDAHULUAN

Gangguan jiwa berat adalah gangguan jiwa yang ditandai oleh terganggunya kemampuan menilai realitas atau tilikan (*insight*) yang buruk. Gejala yang menyertai gangguan ini antara lain berupa halusinasi, ilusi, waham, gangguan proses pikir, kemampuan berpikir, serta tingkah laku aneh, misalnya agresivitas atau katatonik. Gangguan jiwa berat dikenal dengan sebutan psikosis dan salah satu contoh psikosis adalah *schizophrenia* (Balitbangkes, 2013). Menurut data Riset Kesehatan Dasar tahun 2018 menyatakan bahwa Sumatera Selatan merupakan salah satu provinsi yang memiliki prevalensi gangguan jiwa berat atau *schizophrenia* diatas prevalensi rata-rata penduduk Indonesia yaitu 7 per seribu penduduk. Sedangkan cakupan pengobatan penderita *schizophrenia* nasional sekitar 84,9 % itupun 51,1 % tidak rutin minum obat dan hanya 48,9 % yang rutin minum obat (Balitbangkes, 2018).

Tujuan utama dalam pengobatan *schizophrenia* adalah untuk mengurangi frekuensi dan tingkat keparahan eksaserbasi psikotik, memperbaiki berbagai gejala, meningkatkan kapasitas fungsional dan kualitas hidup (Bruijnzeel dkk., 2014). Efek samping obat adalah efek yang tidak diinginkan dari penggunaan obat yang terjadi selama penggunaan klinis biasa. Reaksi obat yang merugikan terjadi hampir setiap hari di fasilitas pelayanan kesehatan dan dapat berdampak buruk pada kualitas hidup pasien, bahkan menyebabkan angka morbiditas dan mortalitas yang cukup besar (Schatz dan Weber, 2015). Gejala sindrom ekstrapiramidal mewakili salah satu efek samping obat antipsikotik yang paling dikenal dan berkorelasi dengan gangguan fungsi kognitif (MacKenzie dkk., 2018).

Penelitian yang dilakukan oleh Dian Rima Mayangsari menyebutkan bahwa terdapat 31 kejadian *adverse event* yang dialami oleh pasien *schizophrenia* yang diberikan regimen terapi antipsikotik selama masa rawat inap di RSJ Prof. Dr. Soerojo Magelang dan RSJD DR. Amino Gondohutomo Provinsi Jawa Tengah Periode Januari – Juni 2015. *Adverse event* yang muncul adalah berupa gangguan ekstrapiramidal pada 31 kasus yang terekam di catatan medis, sedangkan *adverse event* yang muncul selain gangguan ekstrapiramidal sebanyak 7 kasus diantaranya adalah peningkatan nafsu makan, ansietas, pusing dan diare (Mayangsari, 2016).

Berdasarkan penelitian pendahuluan sebelumnya yang dilakukan oleh (Saharuddin, 2020) regimen terapi risperidon tunggal, kombinasi risperidon–klorpromazin serta risperidon-klozapin merupakan 3 regimen terapi antipsikotik terbesar yang digunakan di Instalasi Rawat Jalan RS Ernaldi Bahar untuk penanganan *schizophrenia*.

Risperidon merupakan antipsikotik generasi II yang secara umum dapat ditoleransi dengan baik oleh pasien *schizophrenia*. Namun demikian blokade terhadap reseptor dopamin 2, serotonin 5-HT_{2A}, dan alpha 1 adrenergik beresiko memunculkan efek samping sedasi, hipotensi ortostatik, peningkatan berat badan, disfungsi ereksi, serta sindrom ekstrapiramidal pada dosis yang lebih tinggi (PDSKJI, 2011).

Kompleksitas serta variatifnya regimen terapi antipsikotik yang diberikan dalam pengobatan *schizophrenia* di fasilitas pelayanan kesehatan di Indonesia memberikan permasalahan dalam prakteknya terutama menyangkut potensi kejadian efek samping yang muncul. Pemilihan regimen terapi antipsikotik yang tepat dibutuhkan dalam menghasilkan luaran terapi yang maksimal serta meminimalkan munculnya kejadian efek samping tidak dikehendaki yang berimbas pada kepatuhan penggunaan obat antipsikotik. Oleh karena itu, berdasarkan semua permasalahan diatas perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui perbandingan 3 regimen terapi antipsikotik terbesar berbasis risperidon yang digunakan di Instalasi Rawat Jalan RS Ernaldi Bahar Palembang terhadap status sindrom ekstrapiramidal, fungsi kognitif, dan gangguan metabolik pada pasien *schizophrenia*. Pentingnya pemilihan regimen terapi antipsikotik dengan mempertimbangkan *risk and benefit* serta deteksi dini terhadap Status *extrapyramidal syndroms* (EPS), fungsi kognitif, dan gangguan metabolik akan berdampak pada peningkatan kualitas hidup mereka.

METODOLOGI

Rancangan Penelitian

Penelitian ini bersifat observasional dengan rancangan penelitian *Cohort Prospective pre-post test* yang mengukur hubungan antara variabel bebas dan variabel terikat terhadap pasien *schizophrenia* yang menerima 3 regimen terapi antipsikotik berbasis risperidon di Instalasi Rawat Jalan RS Ernaldi Bahar Palembang Periode Maret – April 2020. Variabel

bebas adalah 3 regimen terapi antipsikotik berbasis risperidon yang diterima pasien *schizophrenia*. Variabel terikat yaitu *Adverse Drug Reaction* (ADR) obat antipsikotik meliputi munculnya kejadian Sindrom Ekstrapiramidal yang diukur menggunakan kuesioner ESRS, fungsi kognitif diukur menggunakan kuesioner MMSE dan gangguan metabolik dengan mengukur BMI, kolesterol total, tekanan darah, dan GDS. Data sosiodemografi pasien antara lain jenis kelamin, usia, pendidikan, merokok, penggunaan obat antikolinergik dan lamanya penggunaan obat yang mempengaruhi ADR juga dianalisis. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari komite etik FKMK UGM No KE/FK/0431/EC/2020.

Subyek Penelitian

Semua pasien *schizophrenia* yang menerima 3 regimen terapi antipsikotik berbasis risperidon di Instalasi Rawat Jalan RS Ernaldi Bahar Palembang serta memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian pada periode bulan Maret - April 2020 dijadikan subyek penelitian. Adapun kriteria inklusi yang digunakan adalah pasien *schizophrenia* yang menjalani rawat jalan serta menerima regimen terapi antipsikotik risperidon tunggal atau kombinasi, pasien laki-laki dan perempuan dewasa dengan usia 18 - 59 tahun, serta bersedia menjadi responden dengan menandatangani informed consent setelah mendapatkan penjelasan terlebih dahulu. Wanita hamil, pasien yang tidak dapat berkomunikasi dengan baik termasuk kesulitan dalam mendengar atau berbicara serta memiliki keterbelakangan mental, pasien dengan riwayat mengalami gangguan sindrom ekstrapiramidal, fungsi kognitif dan gangguan metabolik sebelum menerima terapi antipsikotik seperti Parkinson, Alzheimer dan Diabetes Mellitus, pasien yang baru menggunakan narkoba, pasien yang mengalami perubahan */switching* terapi antipsikotik serta pasien yang berobat setiap 3 bulan sekali dieksklusi dari penelitian ini.

Instrumen Penelitian

Instrumen yang digunakan antara lain formulir penjelasan dan persetujuan ikut dalam penelitian (*informed consent*), rekam medis pasien. Lembar wawancara atau penilaian sindrom ekstrapiramidal menggunakan instrument ESRS serta lembar wawancara atau penilaian fungsi kognitif menggunakan

instrument MMSE yang sudah diterjemahkan dalam Bahasa Indonesia dan sudah divalidasi oleh Tim Kedokteran FK UI. Gangguan metabolik diukur menggunakan instrumen: alat timbang berat badan dan tinggi badan, tensi meter, kolesterol total dan glukosa *stick test*.

Clinical Outcome

Clinical outcome yang diamati berupa munculnya efek samping obat (ADR) yaitu efek yang tidak diinginkan dari pemberian regimen terapi antipsikotik yang terjadi selama penggunaan klinis selama 30 hari pasca pengobatan terakhir. Pengamatan *Clinical outcome* status sindrom ekstrapiramidal dilakukan dengan menggunakan instrumen kuesioner ESRS yang mengukur munculnya gejala sindrom ekstrapiramidal melalui perubahan rata-rata skor parkinson, distonia dan diskinesia yang didapat dari selisih hasil pre dan post pasien. Pengamatan *Clinical outcome* fungsi kognitif dilakukan dengan menggunakan instrumen kuesioner MMSE dengan mengukur skor yang didapat dari hasil pre dan post pasien apakah terjadi perburukan klinik. Pengamatan *Clinical outcome* gangguan metabolik dilakukan dengan mengukur nilai BMI, kolesterol total, tekanan darah, dan GDS yang didapat dari hasil pre dan post pasien apakah terjadi perburukan klinik.

Analisis Data

Data yang diperoleh dianalisis dengan menggunakan SPSS 25.0 Profil 3 regimen terapi antipsikotik terbesar berbasis risperidon terhadap kejadian sindrom ekstrapiramidal diukur berdasarkan rata-rata selisih pengukuran pre - post test skor menggunakan alat bantu kuesioner penelitian ESRS dianalisis dengan menggunakan uji *Kruskall-wallis test*. Perubahan fungsi kognitif diukur menggunakan menggunakan alat bantu kuesioner penelitian MMSE, serta gangguan metabolik dengan mengukur BMI, kolesterol total, tekanan darah, dan GDS pasien dianalisis dengan menggunakan uji *chi-square*. Tingkat signifikansi yang digunakan $p < 0,05$. Pengaruh variabel pengganggu antara lain jenis kelamin, usia, penggunaan obat antikolinergik dan lamanya penggunaan obat antipsikotik terhadap munculnya kejadian sindrom ekstrapiramidal dianalisis menggunakan analisis *Ancova*. Pengaruh variabel pengganggu antara lain usia, jenis kelamin, pendidikan, status merokok,

Tabel I. Karakteristik subyek penelitian di RS Ernaldi Bahar

| No | Karakteristik | Risperidon | Risperidon- Klorpromazin | Risperidon- Klozapin | Total (n, %) |
|----|-----------------------|------------------|-----------------------------|-------------------------|-----------------|
| | | Sampel (n, %) | Sampel (n, %) | Sampel (n, %) | |
| 1 | Usia | | | | |
| | Dewasa Muda | 46 (76,67) | 28 (46,67) | 36 (60,00) | 110 (61) |
| | Dewasa Tua | 14 (23,33) | 32 (53,33) | 24 (40,00) | 70 (39) |
| 2 | Jenis Kelamin | | | | |
| | Pria | 40 (66,70) | 44 (73,33) | 48 (80,00) | 132 (73) |
| | Wanita | 20 (33,30) | 16 (26,67) | 12 (20,00) | 48 (27) |
| 3 | Pendidikan | | | | |
| | SD | 10 (16,67) | 15 (25,00) | 15 (25,00) | 40 (22) |
| | SMP | 11 (18,33) | 18 (30,00) | 9 (15,00) | 38 (21) |
| | SMA | 33 (55,00) | 19 (31,67) | 31 (51,67) | 83 (46) |
| | PT | 6 (10,00) | 8 (13,33) | 5 (8,33) | 19 (11) |
| 4 | Status Merokok | | | | |
| | Merokok | 29 (48,33) | 35 (58,33) | 37 (61,67) | 101 (56) |
| | Tidak Merokok | 31 (51,67) | 25 (41,67) | 23 (38,33) | 79 (44) |
| 5 | Antikolinergik | | | | |
| | Menggunakan | 46 (76,67) | 56 (93,33) | 52 (86,67) | 154 (86) |
| | Tidak Menggunakan | 14 (23,33) | 4 (6,67) | 8 (13,33) | 26 (14) |
| 6 | Lama Berobat | | | | |
| | ≤ 2 Tahun | 20 (33,33) | 9 (15,00) | 6 (10,00) | 35 (19) |
| | > 2 tahun | 40 (66,67) | 51 (85,00) | 54 (90,00) | 145 (81) |

penggunaan obat antikolinergik serta lama berobat terhadap perburukan fungsi kognitif dan gangguan metabolik dianalisis menggunakan analisis bivariat (uji *chi-square*) untuk melihat hubungan antar variabel. Apabila memenuhi syarat dilakukan analisis lanjutan yaitu multivariat. Analisis multivariat (uji *logistic regresion*) digunakan untuk mengetahui apakah variabel tersebut memiliki pengaruh atau tidak. Tingkat signifikansi untuk analisis bivariat $p < 0,25$ dan analisis multivariat dengan $p < 0,05$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pasien yang mendapatkan 3 regimen terapi antipsikotik berbasis risperidon sebanyak 361 orang, dilakukan pengukuran skor awal ESRS, MMSE, BMI, kolesterol total, tekanan darah dan GDS sebagai data baseline penelitian. Namun karena adanya pandemi covid-19, maka hanya 180 pasien saja yang memiliki data lengkap untuk dianalisis dan terdistribusi merata dalam 3 regimen terapi antipsikotik terbesar berbasis risperidon.

Regimen terapi antipsikotik terbesar yang digunakan yaitu risperidon tunggal, kombinasi risperidon-klorpromazin dan kombinasi risperidon-klozapin.

Karakteristik subyek penelitian di RS Ernaldi Bahar Palembang disajikan pada tabel I. Rentang usia pasien yang didapatkan pada penelitian ini dibagi menjadi 2 kelompok yaitu usia 18 - 38 tahun dikelompokkan sebagai dewasa muda sedangkan usia 39 - 60 tahun dikelompokkan sebagai dewasa tua. Berdasarkan tabel diatas kelompok dewasa muda (61%) lebih banyak dibandingkan dengan kelompok dewasa tua (39%). Hal ini sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya bahwa pasien *schizophrenia* didominasi oleh kelompok usia di bawah 40 tahun (Munikanan dkk., 2017). Onset gejala pasien *schizophrenia* umumnya dimulai antara remaja akhir dan pertengahan usia 30-an. Kasus yang melibatkan anak-anak usia lima tahun telah dilaporkan, tetapi hal tersebut jarang terjadi. Pada pria gejala *schizophrenia* cenderung muncul antara usia 18 sampai 25 tahun. Pada wanita

Tabel II. Hasil perbandingan regimen terapi antipsikotik terhadap kejadian EPS berdasarkan perubahan skor ESRS

| Regimen Terapi | ESRS (Mean ± SD) | | | | | |
|---------------------------|------------------|----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|
| | Parkinson | <i>p value</i> | Distonia | <i>p value</i> | Diskinesia | <i>p value</i> |
| Risperidon | 0,03 ± 1,913 | | -0,52 ± 1,017 | | -0,43 ± 0,945 | |
| Risperidon - Klorpromazin | 0,82 ± 1,818 | 0,000* | -0,03 ± 0,736 | 0,027* | -0,13 ± 0,747 | 0,223 |
| Risperidon - Klozapin | -0,63 ± 1,235 | | -0,53 ± 1,065 | | -0,35 ± 0,917 | |

Keterangan.: Tanda - (minus) menandakan adanya perbaikan klinis efek samping yang di alami pasien; Tanda * (bintang) menandakan nilai signifikansi (Asymp.Sig.) < 0,05.

timbulnya gejala memiliki dua puncak, yang pertama antara usia 25 tahun sampai pertengahan 30-an sedangkan puncak kedua setelah usia 40 tahun (Holder dan Wayhs, 2014).

Pasien dengan gangguan *schizophrenia* pada penelitian ini lebih banyak pria (73%) dibandingkan dengan wanita (27%). Data menunjukkan bahwa pria dengan *schizophrenia* memiliki onset awal psikosis, gangguan sosial yang lebih besar, gejala yang lebih negatif, fungsi neuropsikologis yang lebih buruk, daripada wanita dengan *schizophrenia* (Lewine dkk., 2017).

Schizophrenia adalah gangguan mental yang parah dan melemahkan, ditandai dengan gangguan dalam proses berpikir, persepsi dan respons emosional. Ini paling sering mempengaruhi individu di masa remaja dan dewasa awal (Ezeme dkk., 2017). Hal ini dapat menerangkan bahwa semakin dini pasien mengalami *schizophrenia* maka dapat mengganggu proses kelanjutan pendidikan. Hal tersebut sejalan dengan penelitian ini bahwa pasien yang menempuh jalur pendidikan di tingkat perguruan tinggi (11 %) jumlahnya lebih sedikit dari jenjang pendidikan yang lain.

Kebiasaan merokok (56%) pasien pada penelitian ini terbilang lebih banyak dibanding yang tidak merokok (44%). Menurut Sagud dkk., (2018) pasien dengan *schizophrenia* terus memiliki keinginan yang tinggi untuk merokok dan mengalami ketergantungan nikotin berat.

Sebagian besar pasien pada penelitian ini menggunakan obat antikolinergik (86%) dan sedikit yang tidak menggunakan antikolinergik (14%). Menurut Wijono dkk., (2013) EPS dapat muncul sejak awal pemberian obat antipsikotik tergantung dari besarnya dosis. Untuk mengatasi EPS dapat diberikan

obat antikolinergik misalnya sulfas atropine, triheksifenidil dan difenhidramin. Triheksifenidil merupakan obat antikolinergik yang banyak digunakan untuk mengatasi EPS.

Pengobatan antipsikotik jangka panjang untuk sebagian besar pasien dengan *schizophrenia* diperlukan untuk mencegah terjadinya kekambuhan. Banyak ahli *schizophrenia* merekomendasikan pengobatan dalam jangka waktu yang lama setidaknya 5 tahun atau seumur hidup pada orang yang mengalami gangguan jiwa kronis (Crismon dkk., 2008). Sejalan dengan penelitian ini bahwa pasien yang berobat lebih dari 2 tahun (81%) jumlahnya lebih banyak dari yang berobat kurang dari atau sama dengan 2 tahun (19%).

Distribusi data Tabel II menginterpretasikan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antar regimen terapi antipsikotik terhadap munculnya kejadian parkinson ($p=0,000$) dan distonia ($p=0,027$) pada pasien *schizophrenia*. Untuk diskinesia ($p=0,223$) sendiri ternyata tidak terdapat perbedaan yang signifikan antar regimen terapi antipsikotik terhadap kemunculannya. Penelitian ini juga memberikan gambaran bahwa kejadian munculnya parkinson lebih besar terjadi pada regimen terapi risperidon-klorpromazin ($0,82 \pm 1,818$) dibandingkan dengan risperidon ($0,03 \pm 1,913$) serta risperidon-klozapin ($-0,63 \pm 1,235$). Untuk distonia sendiri regimen terapi risperidon-klozapin ($-0,53 \pm 1,065$) menghasilkan perbaikan klinis yang lebih besar dibandingkan risperidon ($-0,52 \pm 1,017$) serta risperidon-klorpromazin ($-0,03 \pm 0,736$). Sedangkan regimen terapi yang paling besar menghasilkan perbaikan klinis untuk diskinesia adalah risperidon ($-0,43 \pm 0,945$) dibandingkan

Tabel III. Hasil perbandingan regimen terapi antipsikotik terhadap perburukan Fungsi Kognitif

| Regimen Terapi | Outcome klinik (n, %) | | Total (n, %) | χ^2 p value |
|-------------------------|-----------------------|----------------------|--------------|------------------|
| | Ada perburukan | Tidak ada perburukan | | |
| Risperidon | 1 (1,7) | 59 (98,3) | 60 (100) | 0,465 |
| Risperidon-Klorpromazin | 3 (5) | 57 (95) | 60 (100) | |
| Risperidon-Klozapin | 1 (1,7) | 59 (98,3) | 60 (100) | |

dengan risperidon-klorpromazin (-0,13 ± 0,747) serta risperidon-klozapin (-0,35 ± 0,917).

Klorpromazin bekerja dengan jalan memblokir reseptor dopamin 2 sehingga efektif mengurangi gejala psikosis positif dan memperbaiki perilaku. Pemblokiran reseptor dopamin 2 di striatum dapat menyebabkan efek samping motorik atau gejala ekstrapiramidal seperti parkinsonisme, akatsia dan tardif diskinesia. Risperidon selain bekerja dengan memblokir reseptor serotonin 2A yang memungkinkan terjadinya perbaikan fungsi kognitif dan gejala afektif juga memblokir reseptor dopamin 2 yang menyebabkan efek samping motorik terutama pada dosis tinggi. Satu golongan dengan risperidon, klozapin juga bekerja dengan memblokir reseptor serotonin 2A dan reseptor dopamin 2 di striatum yang dapat menyebabkan efek samping motorik walaupun kejadiannya sangat jarang (Stahl, 2017). Selain klozapin, aripiprazol dan quetiapin merupakan antipsikotik generasi baru dengan gejala ekstrapiramidal yang lebih rendah (Patel dkk., 2014). Handayani dkk., (2017) memaparkan bahwa penggunaan kombinasi antipsikotik dapat menghasilkan target reseptor yang bervariasi dan lebih besar. Sebagai akibatnya, penggunaan kombinasi ini dapat meningkatkan khasiat dari antipsikotik yakni dengan meningkatkan antagonis reseptor D2 dopaminergik secara aditif dan diharapkan dapat mengurangi efek samping yang terkait dengan dosis masing-masing obat.

Proyeksi data pada Tabel III menunjukkan perbandingan antar regimen terapi antipsikotik terhadap perburukan fungsi kognitif yang diukur menggunakan kuesioner MMSE. Hasil uji statistik menjelaskan bahwa pengaruh antar regimen terapi antipsikotik terhadap perburukan fungsi kognitif tidak berbeda signifikan ($p = 0,465$). Pada penelitian ini kelompok regimen terapi risperidon tunggal

(1,7 %) dan risperidon- klozapin (1,7 %) menghasilkan perburukan fungsi kognitif yang lebih sedikit dibandingkan kelompok risperidon-klorpromazin (5 %).

Klorpromazin bekerja dengan memblokir reseptor dopamin 2. Blokir secara berlebihan di jalur dopamin mesokortikal dan mesolimbik terutama pada dosis tinggi, dapat menyebabkan perburukan gejala negatif dan fungsi kognitif. Sementara itu risperidon dan klozapin bekerja dengan memblokir reseptor serotonin 2A, menyebabkan peningkatan pelepasan dopamin di daerah otak tertentu sehingga mengurangi efek samping motorik dan memperbaiki fungsi kognitif dan gejala afektif (Stahl, 2017). Selaras dengan meta-analisis yang menunjukkan bahwa obat antipsikotik generasi terbaru (atipikal) meningkatkan fungsi kognitif secara keseluruhan dalam *schizophrenia* dan kinerja dalam sejumlah domain kognitif (Woodward dkk., 2005).

Interpretasi hasil uji statistik pada Tabel IV menyebutkan bahwa pengaruh antar regimen terapi antipsikotik terhadap perburukan nilai BMI ($p=0,610$), kolesterol total ($p=0,167$), tekanan darah ($p=0,327$), dan GDS ($p=0,218$) tidak berbeda signifikan. Suatu penelitian case control oleh Correll dkk., (2007) dilakukan terhadap 364 pasien psikiatrik yang mendapatkan obat antipsikotik untuk mengetahui terjadinya sindrom metabolik. Hasil statistik penelitian memaparkan bahwa pasien yang menerima regimen monoterapi antipsikotik secara signifikan lebih sedikit mengalami sindrom metabolik dibandingkan dengan pasien yang mendapatkan regimen terapi dua atau tiga antipsikotik (34,4 % vs 50 %; $p=0,015$). Sedangkan kombinasi regimen politerapi antipsikotik yang dikelompokkan berdasarkan kelas obat terhadap potensi penambahan berat badan. Hasilnya tidak ditemukan perbedaan yang signifikan dalam prevalensi sindrom metabolik pada pasien yang

Tabel IV. Hasil perbandingan regimen terapi antipsikotik terhadap perburukan nilai BMI, kolesterol total, tekanan darah, dan GDS

| Regimen Terapi | Outcome klinik (n, %) | | Total (n, %) | χ^2 p value |
|---------------------------|-----------------------|----------------------|--------------|------------------|
| | Ada perburukan | Tidak ada perburukan | | |
| BMI | | | | |
| Risperidon | 2 (3,3) | 58 (96,7) | 60 (100) | 0,610** |
| Risperidon-Klorpromazin | 2 (3,3) | 58 (96,7) | 60 (100) | |
| Risperidon-Klozapin | 4 (6,7) | 56 (93,3) | 60 (100) | |
| Kolesterol Total | | | | |
| Risperidon | 12 (20) | 48 (80) | 60 (100) | 0,167* |
| Risperidon-Klorpromazin | 15 (25) | 45 (75) | 60 (100) | |
| Risperidon-Klozapin | 21 (35) | 39 (65) | 60 (100) | |
| Tekanan Darah | | | | |
| Risperidon | 6 (10) | 54 (90) | 60 (100) | 0,327* |
| Risperidon-Klorpromazin | 9 (15) | 51 (85) | 60 (100) | |
| Risperidon-Klozapin | 4 (6,7) | 56 (93,3) | 60 (100) | |
| Gula Darah Sewaktu | | | | |
| Risperidon | 9 (15) | 51 (85) | 60 (100) | 0,218* |
| Risperidon-Klorpromazin | 10 (16,7) | 50 (83,3) | 60 (100) | |
| Risperidon-Klozapin | 16 (26,7) | 44 (73,3) | 60 (100) | |

Keterangan: *: Uji Pearson Chi-Square; **: Uji Likelihood Ratio

Tabel V. Hasil analisis Ancova pengaruh sosiodemografi terhadap EPS

| Karakteristik | p-value | | |
|----------------|-----------|----------|------------|
| | Parkinson | Distonia | Diskinesia |
| Usia | 0,600 | 0,987 | 0,063 |
| Jenis Kelamin | 0,697 | 0,098 | 0,439 |
| Antikolinergik | 0,048* | 0,934 | 0,522 |
| Lama Berobat | 0,078 | 0,658 | 0,652 |

Keterangan: p value = taraf kepercayaan 5% ($p < 0,05$); * = signifikan secara statistik

menerima regimen terapi kombinasi atipikal dan atipikal dibanding dengan regimen terapi kombinasi antipsikotik tipikal dan atipikal (44,2% vs 66,7%, $p=0,10$).

Beberapa obat yang biasa digunakan terutama antipsikotik generasi kedua (SGA) yaitu klozapin dan olanzapin menginduksi gangguan metabolisme, seperti obesitas, hipertrigliseridemia, disregulasi glukosa, dan dalam beberapa penelitian terjadi peningkatan kadar kolesterol serum dibanding antipsikotik generasi pertama (FGA). Efek antagonis pada serotonin 5HT_{2C} dan histamin H₁ reseptor di hipotalamus tampaknya relevan untuk kenaikan berat badan yang diinduksi antipsikotik melalui stimulasi nafsu makan. Diperlihatkan juga bahwa obat antipsikotik generasi pertama (FGA) yaitu klorpromazin dan antidepresan

imipramin dapat meningkatkan kandungan lisosomal kolesterol dan mengganggu protein pengikat unsur pengatur sterol (SREBP) yang menggunakan sistem penginderaan kolesterol di endoplasmik reticulum (Skrede dkk., 2013).

Uji statistik menyimpulkan bahwa penggunaan obat antikolinergik berpengaruh secara signifikan terhadap munculnya gejala parkinson ($p=0,048$). Hal ini diduga bahwa penggunaan obat antikolinergik yaitu triheksifenidil tidak adekuat untuk mencegah terjadinya kejadian parkinson yang secara khusus diinduksi oleh regimen antipsikotik potensi tinggi penghambat reseptor dopamin 2. Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh De Hert dkk., (2007) mengenai penggunaan obat antikolinergik yang diberikan atas adanya indikasi terjadi efek samping ekstrapiramidal

Tabel VI. Hasil analisis multivariat dengan uji regresi logistik pengaruh sosiodemografi terhadap fungsi kognitif

| Karakteristik | Outcome klinik (n, %) | | Total (n, %) | X ² p value |
|-------------------|-----------------------|----------------------|--------------|------------------------|
| | Ada Perburukan | Tidak ada perburukan | | |
| Pendidikan | | | | |
| SD | 0 (0) | 40 (100) | 40 (100) | 1,000 |
| SMP | 2 (5,3) | 36 (94,7) | 38 (100) | |
| SMA | 3 (3,6) | 80 (96,4) | 83 (100) | |
| PT | 0 (0) | 19 (100) | 19 (100) | |

Keterangan: p value = taraf kepercayaan 5% (p <0,05)

Tabel VII. Hasil analisis multivariat dengan uji regresi logistik pengaruh sosiodemografi terhadap Gangguan Metabolik

| Gangguan Metabolik | Karakteristik | Outcome klinik (n, %) | | Total (n, %) | X ² p value |
|---------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|--------------|------------------------|
| | | Ada perburukan | Tidak ada perburukan | | |
| Kolesterol Total | Jenis Kelamin | | | | 0,213 |
| | Pria | 39 (29,5) | 93 (70,5) | 132 (100) | |
| | Wanita | 9 (18,8) | 39 (81,3) | 48 (100) | |
| BMI | Jenis Kelamin | | | | 0,108 |
| | Pria | 4 (3) | 128 (97) | 132 (100) | |
| | Wanita | 4 (8,3) | 44 (91,7) | 48 (100) | |
| Tekanan Darah | Usia | | | | 0,383 |
| | Dewasa Muda | 7 (6,4) | 103 (93,6) | 110 (100) | |
| | Dewasa Tua | 12 (17,1) | 58 (82,9) | 70 (100) | |
| Gula Darah Sewaktu | Status Merokok | | | | 0,624 |
| | Merokok | 8 (7,9) | 93 (92,1) | 101 (100) | |
| | Tidak Merokok | 11 (13,9) | 68 (86,1) | 79 (100) | |
| Gula Darah Sewaktu | Pendidikan | | | | 0,848 |
| | SD | 13 (32,5) | 27 (67,5) | 40 (100) | |
| | SMP | 6 (15,8) | 32 (84,2) | 38 (100) | |
| | SMA | 14 (16,9) | 69 (83,1) | 83 (100) | |
| | PT | 2 (10,5) | 17 (89,5) | 19 (100) | |

Keterangan: p value = taraf kepercayaan 5% (p <0,05)

(parkinson, distonia dan diskinesia) pada pasien *schizophrenia* yang menggunakan regimen terapi antipsikotik dan dirawat di rumah sakit di Belgia. Disebutkan bahwa penggunaan antikolinergik paling tinggi pada pasien yang diobati dengan regimen terapi FGA potensi tinggi (baik dalam kombinasi dengan SGA atau tidak) dibandingkan dengan pasien yang hanya diobati dengan regimen terapi SGA dan pasien yang memperoleh kombinasi antara regimen terapi SGA dengan FGA potensi rendah. Namun, tidak ada perbedaan yang signifikan dalam prevalensi sindrom ekstrapiramidal dengan pengecualian akathisia antara FGA dan SGA.

Dengan demikian penggunaan antikolinergik secara efektif mengurangi sindrom ekstrapiramidal yang diinduksi oleh FGA.

Berdasarkan hasil analisis bivariat Chi-square variabel pengganggu terhadap fungsi kognitif, hanya tingkat pendidikan yang mempunyai hubungan bermakna ($p=0,239$) terhadap outcome klinik sehingga dapat dilanjutkan ke uji multivariat (regresi logistik). Tabel VI menunjukkan bahwa tingkat pendidikan ($p=1,000$) walaupun memiliki hubungan yang bermakna tetapi secara signifikan tidak mempengaruhi perburukan fungsi kognitif. Namun demikian beberapa

penelitian sebelumnya melaporkan bahwa terdapat hubungan karakteristik sosiodemografi jenis kelamin, lama berobat (Talreja dkk., 2013), usia, tingkat pendidikan (Kochhann dkk., 2009), status merokok (Stramecki dkk., 2018), dan penggunaan obat antikolinergik (Carrière dkk., 2009) terhadap perburukan fungsi kognitif pada pasien.

Analisis bivariat *Chi-square* menunjukkan terdapat variabel pengganggu yang mempunyai hubungan bermakna ($p < 0,25$) terhadap gangguan metabolik sehingga dapat dilanjutkan ke uji multivariat (regresi logistik) yang ditunjukkan Tabel VII. Tabel tersebut menyimpulkan bahwa variabel pengganggu ($p > 0,05$) secara signifikan tidak mempengaruhi perburukan nilai BMI, kolesterol total, tekanan darah serta GDS. Namun demikian penelitian sebelumnya memberikan gambaran bahwa terdapat hubungan karakteristik sosiodemografi jenis kelamin (Clifton dan Nestel, 1992), usia, tingkat pendidikan (Pallava dkk., 2012), status merokok (Mendelson, 2008), dan lamanya penggunaan antipsikotik (Lader, 1998) terhadap perburukan gangguan metabolik pada pasien *schizophrenia*.

Penelitian ini dilakukan pada masa pandemi Covid-19 yang berimbas pada jumlah sampel yang didapat tidak terlalu banyak serta waktu yang digunakan untuk pengambilan data yang relatif singkat dan harus dihentikan karena tidak memungkinkan lagi untuk melakukan penambahan data. Oleh karena itu sulit didapatkan hasil yang signifikan untuk membandingkan pengaruh antar regimen terapi terhadap efek samping yang muncul.

KESIMPULAN

Hasil penelitian menemukan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan munculnya kejadian parkinson ($p = 0,000$) dan distonia ($p = 0,027$) antar 3 regimen terapi antipsikotik berbasis risperidon. Penggunaan obat antikolinergik yang tidak adekuat merupakan faktor pengganggu yang ikut mempengaruhi secara signifikan terhadap kejadian Parkinson ($p = 0,048$). Selain itu tidak terdapat perbedaan yang signifikan perburukan fungsi kognitif ($p = 0,465$), nilai BMI ($p = 0,610$), Kolesterol Total ($p = 0,167$), Tekanan Darah ($p = 0,327$) dan Gula Darah Sewaktu ($p = 0,218$) antar 3 regimen terapi antipsikotik berbasis risperidon pada pasien *schizophrenia* di Instalasi Rawat Jalan RS Ernaldi Bahar Palembang.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Direktur, Kepala Instalasi, Psikiater dan Tim Peneliti di RS Ernaldi Bahar Palembang Sumatera-Selatan.

DAFTAR PUSTAKA

- Balitbangkes, R., 2013. *Riskesdas 2013*. Kementerian Kesehatan RI, Jakarta.
- Balitbangkes, R., 2018. Hasil Utama Riskesdas 2018.
- Bruijnzeel, D., Suryadevara, U., dan Tandon, R., 2014. Antipsychotic treatment of schizophrenia: An update. *Asian Journal of Psychiatry*, **11**: 3–7.
- Carrière, I., Fourrier-Reglat, A., Dartigues, J.-F., Rouaud, O., Pasquier, F., Ritchie, K., dkk., 2009. Drugs With Anticholinergic Properties, Cognitive Decline, and Dementia in an Elderly General Population: The 3-City Study. *Archives of Internal Medicine*, **169**: 1317.
- Clifton, P.M. dan Nestel, P.J., 1992. Influence of gender, body mass index, and age on response of plasma lipids to dietary fat plus cholesterol. *Arteriosclerosis and Thrombosis: A Journal of Vascular Biology*, **12**: 955–962.
- Correll, C.U., Frederickson, A.M., Kane, J.M., dan Manu, P., 2007. Does Antipsychotic Polypharmacy Increase the Risk for Metabolic Syndrome? *Schizophrenia Research*, **89**: 91–100.
- Crismon, M.L., Argo, T.R., dan Buckley, P.F. (Editor), 2008. Schizophrenia, dalam: *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. McGraw-Hill Medical, New York, hal. 1099–1122.
- De Hert, M., Wampers, M., van Winkel, R., dan Peuskens, J., 2007. Anticholinergic use in hospitalised schizophrenic patients in Belgium. *Psychiatry Research*, **152**: 165–172.
- Ezeme, M.S., Uwakwe, R., Ndukuba, A.C., Igwe, M.N., Odinka, P.C., Amadi, K., dkk., 2017. Socio-demographic correlates of treatment response among patients with schizophrenia in a tertiary hospital in South-East Nigeria. *African Health Sciences*, **16**: 1036.
- Handayani, D.S., Cahaya, N., dan Srikartika, V.M., 2017. Pengaruh Pemberian Kombinasi Antipsikotik Terhadap Efek Samping Sindrom Ekstrapiramidal Pada Pasien

Perbandingan Regimen Terapi Antipsikotik Berbasis Risperidon Terhadap Sindrom

- Skizofrenia Di Rumah Sakit Jiwa Sambang Lihum. *Farmaka*, **15**: 86–95.
- Holder, S.D. dan Wayhs, A., 2014. Schizofrenia. *American Family Physician*, **775**.
- Kochhann, R., Cerveira, M.O., Godinho, C., Camozzato, A., dan Chaves, M.L.F., 2009. Evaluation of Mini-Mental State Examination scores according to different age and education strata, and sex, in a large Brazilian healthy sample. *Dementia & Neuropsychologia*, **3**: 88–93.
- Lader, M., 1998. Long-term side-effects of U antipsychotic drug medication. *The Royal Society of Medicine Press*, **4**: 173–177.
- Lewine, R., Martin, M., dan Hart, M., 2017. Sex Versus Gender Differences in Schizophrenia: The Case for Normal Personality Differences. *Schizophrenia Research*, **189**: 57–60.
- MacKenzie, N.E., Kowalchuk, C., Agarwal, S.M., Costa-Dookhan, K.A., Caravaggio, F., Gerretsen, P., dkk., 2018. Antipsychotics, Metabolic Adverse Effects, and Cognitive Function in Schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*, **9**: 622.
- Mayangsari, D.R., 2016. 'Evaluasi Adverse Event dan Penatalaksanaannya Dalam Penggunaan Antipsikotik Pada penderita Skizofrenia di RSJ Prof. Dr. Soerojo Magelang dan RSJD Dr. Amino Gondohutomo Provinsi Jawa Tengah Periode Januari-Juni 2015', , *Program Pasca Sarjana*, . Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Mendelson, S.D., 2008. *Metabolic Syndrome and Psychiatric Illness: Interactions, Pathophysiology, Assessment and Treatment*, 1st ed. ed. Elsevier/Academic Press, Amsterdam ; Boston.
- Munikanan, T., Midin, M., Daud, T.I.M., Rahim, R.A., Bakar, A.K.A., Jaafar, N.R.N., dkk., 2017. Association of social support and quality of life among people with schizophrenia receiving community psychiatric service: A cross-sectional study. *Comprehensive Psychiatry*, **75**: 94–102.
- Pallava, A., Chadda, R.K., Sood, M., dan Lakshmy, R., 2012. Metabolic syndrome in schizophrenia: A comparative study of antipsychotic-free/ naïve and antipsychotic-treated patients from India. *Nordic Journal of Psychiatry*, **66**: 215–221.
- Patel, K.R., Cherian, J., Gohil, K., dan Atkinson, D., 2014. Schizophrenia: Overview and Treatment Options. *P&T*, **39**: 638–645.
- PDSKJI, 2011. *Konsensus Penatalaksanaan Gangguan Skizofrenia*. PDSKJI, Jakarta.
- Šagud, M., Vuksan, B., dan Rojni, M., 2018. Smoking in Schizophrenia: An Updated Review. *Psychiatria Danubina*, **30**: 216–223.
- Saharuddin, 2020. Perbandingan Efektivitas Regimen Terapi Antipsikotik Pasien Schizophrenia di RSJ dr. Ernaldi Bahar Palembang. *Majalah Farmaseutik*, .
- Schatz, S.N. dan Weber, R.J., 2015. Adverse Drug Reactions.
- Skrede, S., Steen, V.M., dan Fernø, J., 2013. Antipsychotic-induced increase in lipid biosynthesis: activation through inhibition? *Journal of Lipid Research*, **54**: 307–309.
- Stahl, S.M., 2017. *Prescriber's Guide*, Sixth. ed. Cambridge University Press, United Kingdom.
- Stramecki, F., Kotowicz, K.D., Piotrowski, P., Frydecka, D., Rymaszewska, J., Beszlej, J.A., dkk., 2018. Assessment of the Association Between Cigarette Smoking and Cognitive Performance in Patients With Schizophrenia-Spectrum Disorders: A Case-Control Study. *Frontiers in Psychiatry*, **9**: 642.
- Talreja, B.T., Shah, S., dan Kataria, L., 2013. Cognitive function in schizophrenia and its association with socio-demographics factors. *Industrial Psychiatry Journal*, **22**: 47.
- Wijono, R., Nasrun, M.W., dan Damping, C.E., 2013. Gambaran dan Karakteristik Penggunaan Triheksifenidil pada Pasien yang Mendapat Terapi Antipsikotik. *J Indon Med Assoc*, **63**: 14.
- Woodward, N.D., Purdon, S.E., Meltzer, H.Y., dan Zald, D.H., 2005. A Meta-Analysis of Neuropsychological Change to Clozapine, Olanzapine, Quetiapine, and Risperidone in Schizophrenia. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, **8**: 457–472.