

**PERBANDINGAN PENGGUNAAN ANTIPSIKOTIK
ATIPIKAL TUNGGAL DAN KOMBINASI TERHADAP
KADAR KOLESTEROL PADA PASIEN SKIZOFRENIA**

SKRIPSI



Diusulkan oleh :

TARISA ANANDASMARA

1808260072

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

FAKULTAS KEDOKTERAN

MEDAN

2022

**PERBANDINGAN PENGGUNAAN ANTIPSIKOTIK
ATIPIKAL TUNGGAL DAN KOMBINASI TERHADAP
KADAR KOLESTEROL PADA PASIEN SKIZOFRENIA**

**Skripsi ini Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh
Kelulusan Sarjana Kedokteran**



Diusulkan oleh :
TARISA ANANDASMARA
1808260072

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN
MEDAN
2022

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertandatangan dibawah ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Tarisa Anandasmara

NPM : 1808260072

Judul Skripsi : Perbandingan penggunaan antipsikotik atipikal tunggal dan Kombinasi terhadap kadar kolesterol pada pasien skizofrenia

Demikianlah pernyataan ini saya perbuat, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Medan, 08 Februari 2022



(Tarisa Anandasmara)



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext. 20 Fax. (061)
7363488 Website : www.umsu.ac.id E-mail : rektor@umsu.ac.id

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : Tarisa Anandasmara

NPM : 1808260072

Judul : Perbandingan Penggunaan Antipsikotik Atipikal Tunggal dan Kombinasi
Terhadap Kadar Kolesterol Pada Pasien Skizofrenia

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

DEWAN PENGUJI
Pembimbing,

(dr. Isra Thristy, M.Biomed)

Penguji 1

Penguji 2

(dr. Nanda Sari Nuralita, M.Ked(Kj), Sp.KJ)

(dr. Muhammad jalaluddin Assuyuthi Chalil, M.Ked(An), SpAn)

Mengetahui,

Dekan FK-UMSU



dr. Siti Masliana Siregar, Sp. THT-KL(K)
NIP/NIDN : 0106098201

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter FK UMSU

dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked
NIDN : 0112098605

Ditetapkan di : Medan
Tanggal : 08 Februari 2022

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya ucapkan kepada Allah *Subhanahu Wata'ala* karena berkat rahmatNya, saya dapat menyelesaikan skripsi ini dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Saya menyadari bahwa, tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada:

- 1) Ibu dr. Siti Masliana Siregar., Sp.THT-KL(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran.
- 2) Ibu dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter.
- 3) Ibu dr. Isra Thristy, M.Biomed selaku Dosen Pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk mengarahkan saya dalam penyusunan skripsi ini sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.
- 4) Ibu dr. Nanda Sari Nuralita, M.Ked(Kj), Sp.KJ selaku penguji 1 yang telah memberikan petunjuk-petunjuk serta nasihat dalam penyempurnaan skripsi ini.
- 5) Bapak dr. Muhammad Jalaluddin Assuyuthi Chalil, M.Ked(An), SpAn selaku penguji 2 yang telah memberikan petunjuk-petunjuk serta nasihat dalam penyempurnaan skripsi ini.
- 6) Terutama dan istimewa penulis ucapkan banyak terima kasih kepada kedua orang tua saya, surga saya dan pengabdian kepada Ayahanda Asmara dan Ibunda Sri Kurniawati yang telah membesarkan, mendidik, membimbing dengan penuh kasih sayang dan cinta tak henti-hentinya mendoakan penulis sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan lancar dan tepat waktu.
- 7) Abang Saya, Fitra Anandasmara, S.KG yang telah memberi saya semangat dan dorongan untuk segera menyelesaikan skripsi saya.

- 8) Beserta teman-teman saya Popi Latifah Bawean, Hikmah Islami, Rizki Ananda Aladin, Kalista Nabillah Widiya Raran, Amelia Ayuni Putri, Almh. Dian Shafira, Syahri Khairina, yang telah mendukung dan membantu saya dalam menyelesaikan skripsi ini.

Saya menyadari bahwa penulisan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, untuk itu kritik dan saran demi kesempurnaan tulisan ini sangat saya harapkan.

Akhir kata, saya berharap Allah SWT berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu.

Medan, 08 Februari 2022

Penulis,

Tarisa Anandasmara

1808260072

PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademika Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara,
saya yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Tarisa Anandasmara

NPM : 1808260072

Fakultas : Kedokteran

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Noneksklusif atas skripsi saya yang berjudul: Perbandingan penggunaan antipsikotik atipikal tunggal dan kombinasi terhadap kadar kolesterol pada pasien skizofrenia.

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Medan

Pada tanggal : 08 Februari 2022

Yang menyatakan

(Tarisa Anandasmara)

ABSTRAK

Pendahuluan: Skizofrenia merupakan suatu penyakit psikiatri yang paling banyak menimbulkan masalah psikologis maupun sosial. Penyakit ini memerlukan pemberian terapi antipsikotik dalam waktu yang cukup lama, sehingga sangat mungkin dalam proses pengobatan dapat ditemukan permasalahan dalam penggunaan antipsikotik, salah satunya adalah peningkatan kadar kolesterol total. **Tujuan:** Untuk mengetahui perbedaan kadar kolesterol total pada pasien skizofrenia yang menggunakan antipsikotik atipikal tunggal dan kombinasi di RSUD. Madani Medan. **Metode:** Desain penelitian yang digunakan bersifat deskriptif analitik dengan studi potong lintang (cross-sectional). Sampel yang digunakan pada penelitian ini berjumlah 30 sampel. Diambil sampel yang menggunakan antipsikotik atipikal tunggal sebanyak 15 orang dan yang menggunakan antipsikotik atipikal kombinasi sebanyak 15 orang. Kemudian sampel diperiksa di UPT. Laboratorium Kesehatan Daerah (KESDA) menggunakan metode CHOD-PAP (*Cholesterol Oxidase-Peroxidase Aminoantipirin*) dengan alat fotometer. Kemudian data diolah dengan program SPSS. **Hasil:** Dari 30 sampel yang digunakan, didapatkan 15 sampel menggunakan antipsikotik atipikal kombinasi mengalami peningkatan kadar kolesterol (50%) dan 15 sampel menggunakan antipsikotik atipikal tunggal tidak mengalami peningkatan kadar kolesterol (50%). **Kesimpulan:** Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan pada kadar kolesterol terhadap penggunaan antipsikotik atipikal tunggal dan kombinasi pada pasien skizofrenia yang dibuktikan dengan nilai p yang didapatkan yaitu 0,000 ($p < 0,05$).

Kata kunci: *Antipsychotic drugs*, Skizofrenia, Kolesterol

ABSTRACT

Introduction: Schizophrenia is a psychiatric disease that causes the most psychological and social problems. This disease requires antipsychotic therapy for a long time, so it is very possible in the treatment process to find problems in the use of antipsychotics, one of which is an increase in total cholesterol levels. **Objective:** This study aims to determine differences in total cholesterol levels in schizophrenia patients who use single and combination atypical antipsychotics at RSU. Madani Medan. **Methods:** The research design used is descriptive analytic with a cross-sectional study. The sample used in this study amounted to 30 samples. Samples were taken using a single atypical antipsychotic as many as 15 people and 15 people using a combination atypical antipsychotic. Then the sample is checked at UPT. The Regional Health Laboratory (KESDA) uses the CHOD-PAP (Cholesterol Oxidase-Peroxidase Aminoantypirin) method with a photometer. Then the data is processed with the SPSS program. **Results:** From 30 samples used, it was found that 15 samples using a combination atypical antipsychotic experienced an increase in cholesterol levels (50%) and 15 samples using a single atypical antipsychotic did not experience an increase in cholesterol levels (50%). **Conclusion:** Based on the results of this study, it can be concluded that there is difference in cholesterol levels in the use of single and combined atypical antipsychotics in schizophrenic patients as evidenced the p-value obtained, which is 0.000 ($p < 0.05$).

Keywords: Antipsychotic drugs, schizophrenia, cholesterol

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN	ii
KATA PENGANTAR.....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	vi
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Hipotesis.....	5
1.5 Manfaat	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Skizofrenia	6
2.1.1 Definisi.....	6
2.1.2 Gejala dan tanda klinis	6
2.1.3 Etiologi.....	7
2.1.4 Klasifikasi	8
2.1.5 Faktor risiko	8
2.1.6 Patofisiologi	9
2.1.7 Komplikasi	11
2.2 Antipsikotik.....	11
2.2.1 Definisi.....	11
2.2.2 Klasifikasi	12
2.3 Kolesterol	15
2.3.1 Definisi.....	15
2.3.2 Metabolisme kolesterol.....	15
2.3.3 Hubungan kolesterol dengan skizofrenia.....	16
2.3.4 Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Kadar kolesterol Total pada Pasien Skizofrenia yang Mendapat Terapi Obat Antipsikotik	17
2.4 Kerangka Teori.....	20
2.5 Kerangka Konsep	21

BAB 3 METODE PENELITIAN	22
3.1 Definisi Operasional	22
3.2 Jenis Penelitian.....	23
3.3 Waktu dan tempat	23
3.3.1 Waktu Penelitian	23
3.3.2 Tempat Penelitian	23
3.4 Populasi dan sampel.....	23
3.4.1 Populasi.....	23
3.4.2 Sampel.....	23
3.5 Kriteria Inklusi	24
3.6 Kriteria eksklusi	24
3.7 Prosedur pengambilan dan besar sampel	24
3.7.1 Pengambilan sampel	24
3.7.2 Besar sampel	24
3.8 Identifikasi variabel.....	26
3.9 Etika Penelitian	26
3.10 Teknik pengumpulan data.....	27
3.11 Informed consent.....	28
3.12 Pengolahan dan analisis data.....	29
3.12.1 Pengolahan data	29
3.12.2 Analisis data	29
3.13 Kerangka Kerja	31
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	32
4.1 Hasil Penelitian	32
4.1.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	33
4.1.2 Karakteristik Subjek Penelitian yang Menggunakan Antipsikotik Tunggal dan Kombinasi Berdasarkan Jenis Kelamin	34
4.1.3 Karakteristik Kadar Kolesterol Berdasarkan Jenis Kelamin.....	34
4.1.4 Karakteristik Subjek Penelitian yang Menggunakan Antipsikotik Tunggal dan Kombinasi Berdasarkan Usia	35
4.1.4 Karakteristik Kadar Kolesterol Berdasarkan Usia	36
4.1.5 Nilai Kadar Kolesterol Total Responden yang Menggunakan Antipsikotik Tunggal dan Kombinasi.....	37
4.1.5 Pengaruh Pemberian Obat Antipsikotik Tunggal dan Kombinasi Terhadap Nilai Kolesterol Total	37
4.2 Pembahasan.....	39
4.3 Keterbatasan Penelitian.....	44
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	45
5.1 Kesimpulan	45
5.2 Saran	45
DAFTAR PUSTAKA	47

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Kerangka Teori.....	20
Gambar 2.2 Kerangka Konsep Penelitian	21
Gambar 3.12 Kerangka Kerja	31

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Definisi Operasional	22
Tabel 4.1 Distribusi Data Pasien Skizofrenia	33
Tabel 4.2 Distribusi Penggunaan Antipsikotik Berdasarkan Jenis Kelamin	34
Tabel 4.3 Distribusi Kadar Kolesterol Berdasarkan Jenis Kelamin.....	34
Tabel 4.4 Distribusi Penggunaan Antipsikotik Berdasarkan Usia	35
Tabel 4.5 Distribusi Kadar Kolesterol Berdasarkan Usia	36
Tabel 4.6 Distribusi Nilai Pada Penggunaan Antipsikotik Tunggal dan Kombinasi	37
Tabel 4.7 Uji Normalitas Shapiro-Wilk	38
Tabel 4.8 Uji Mann-Whitney	38

LAMPIRAN

Lampiran 1. Etical Clearance	50
Lampiran 2. Keterangan Selesai Penelitian	52
Lampiran 3. Lembar Penjelasan Kepada Subjek Penelitian	53
Lampiran 4. Dokumentasi Penelitian dan Data Pasien	54
Lampiran 5. Data Statistik.....	58
Lampiran 6. Daftar Riwayat Hidup Peneliti	62
Lampiran 7. Artikel Publikasi	63

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Skizofrenia adalah gangguan neuropsikiatri parah dengan gejala yang menetap sepanjang hidup dewasa pada sebagian besar pasien yang terkena.¹ Skizofrenia ditandai dengan adanya gangguan dalam pikiran, emosi dan perilaku serta adanya berbagai pikiran yang tidak berhubung secara logis. Pasien akan cenderung memiliki persepsi dan perhatian yang keliru, dan gejala seperti delusi, depresi, halusinasi, dan lainnya.² Berdasarkan fenomena yang terjadi mengenai skizofrenia atau orang dengan gangguan jiwa mereka akan cenderung menarik diri dari orang lain dan kenyataan, sering sekali masuk ke dalam kehidupan fantasi yang mereka ciptakan. Gangguan mental yang dialami penderita skizofrenia bersifat menyimpang akibat adanya beban berat yang tidak dapat diatasi oleh pasien.³

Skizofrenia merupakan salah satu penyakit penyumbang terbanyak untuk masalah kesehatan jiwa. Data *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2017 menunjukkan bahwa prevalensi skizofrenia berjumlah lebih dari 20 juta orang diseluruh dunia.⁴ Sementara itu prevalensi skizofrenia di Indonesia berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018 menunjukkan sebanyak 6,7% per 1000 rumah tangga. Artinya, dari 1.000 rumah tangga terdapat 6,7% rumah tangga yang mengidap skizofrenia. Prevalensi tertinggi pengidap skizofrenia di Indonesia terdapat di kota Bali dan DI Yogyakarta dengan masing-masing 11,1% dan 10,4% per 1.000 rumah tangga yang mengidap skizofrenia. Skizofrenia merupakan masalah kesehatan yang dialami hampir di seluruh dunia, dan memerlukan perhatian terutama dalam menjalani kehidupan sehari-hari.⁵

Tingginya angka prevalensi skizofrenia maka dibutuhkan manajemen terapi yang sesuai untuk pasien skizofrenia. Intervensi farmakologis dalam perawatan skizofrenia adalah antipsikotik, yang terdiri dari 2 golongan yaitu antipsikotik golongan pertama (tipikal) dan antipsikotik golongan kedua (atipikal). Pada pengobatan skizofrenia terdapat dua pola pengobatan yaitu pengobatan tunggal dan kombinasi.⁶ Penggunaan kombinasi antipsikotik digunakan dalam keadaan tertentu, salah satunya sebagai upaya dari psikiater untuk merawat pasien yang parah seperti pada skizofrenia tipe residual, untuk mengurangi gejala positif dan negatif, mengurangi jumlah total obat dan efek samping ekstrapiramidal. Studi lain mengatakan bahwa kombinasi antipsikotik direkomendasikan kepada pasien yang gagal dengan pemberian antipsikotik monoterapi.⁶

Salah satu kombinasi antipsikotik yang sering digunakan adalah kombinasi clozapin-risperidon.⁷ Kombinasi clozapin-risperidon efektif digunakan karena clozapin memiliki kemampuan dalam menangani gejala skizofrenia sebesar 16% sampai 68% sedangkan risperidon 63% sampai 89%, sehingga dengan penambahan risperidon diharapkan mampu meningkatkan respon pasien. Kombinasi ini efektif dalam mengobati pasien tetapi juga memiliki resiko besar terhadap efek samping yang ditimbulkan.⁸ Beberapa penelitian terbaru menyatakan bahwa berbagai efek samping muncul akibat penggunaan obat antipsikotik, salah satunya adalah peningkatan kadar kolesterol.⁹

Risperidon adalah jenis antipsikotik atipikal yang bekerja sebagai antagonis serotonin-dopamin, juga berikatan pada reseptor α -1 adrenergik dan α -2 adrenergik. Beberapa agen antipsikotik atipikal memiliki kemampuan dalam menyebabkan kenaikan berat badan dan perubahan metabolisme lemak pasien. Pada penelitian sebelumnya telah dilaporkan bahwa pasien yang sudah menerima dosis standar obat antipsikotik atipikal telah terbukti mengalami kenaikan berat badan. Hal ini menyebabkan peningkatan risiko pasien terkena hiperkolesterol dan obesitas.¹⁰

Clozapin adalah antipsikotik atipikal yang mempunyai efikasi besar namun juga memberikan efek samping yang besar dibandingkan antipsikotik atipikal lain. Clozapin menyebabkan terjadinya perubahan metabolisme pada pasien sehingga dapat meningkatkan kadar kolesterol dan dapat menyebabkan sindrom metabolik, laporan terkait adanya perubahan metabolisme pasien sesudah penggunaan antipsikotik menjadi data penting untuk ditindaklanjuti, dan meningkatkan pengawasan pada pasien.¹¹

Pada studi yang dilakukan oleh Huang dkk. terhadap 97 orang dengan skizofrenia fase akut yang diamati selama 3 minggu, mendapatkan pengobatan clozapin didapati peningkatan kadar serum kolesterol total dengan selisih rerata $4,3 \pm 28,0$ mg/dl namun tidak dijumpai perbedaan yang bermakna ($p=0,521$), sedangkan pada pasien yang mendapatkan pengobatan risperidon, diperoleh hasil peningkatan kadar kolesterol total dengan rerata $12,7 \pm 26,4$ mg/dl terdapat perbedaan bermakna $p=0,032$.¹² Selain itu pada studi Roohafza dkk. terhadap 128 pasien dengan skizofrenia yang diamati selama 1 tahun, pada studi ini pasien dibagi menjadi dua kelompok, satu kelompok mendapatkan jenis obat anti psikotik atipikal dan satu 3 kelompok lain mendapatkan obat anti psikotik konvensional, terdapat perbedaan yang signifikan terhadap dua kelompok, kadar kolesterol total pada kelompok yang mendapatkan pengobatan anti psikotik konvensional dengan nilai rerata sebesar $249,75 \pm 34,44$ mg/dl pada kelompok yang mendapatkan antipsikotik atipikal dengan nilai rerata sebesar $214,25 \pm 50,32$ mg/dl, terdapat perbedaan yg signifikan dengan nilai $p < 0,001$.¹³

Pilihan pengobatan terbaik saat ini untuk skizofrenia adalah penggunaan jangka panjang obat antipsikotik. Namun saat ini telah banyak di dokumentasikan bahwa penggunaan jangka panjang obat antipsikotik dapat menginduksi gejala-gejala metabolik, seperti peningkatan berat badan, intoleransi glukosa, glukosa darah, dan profil lipid darah yang tidak sehat, yang erat hubungannya dengan penyakit kardiovaskular dan diabetes.¹⁴ Efek samping ini menempatkan pasien pada risiko kondisi medis yang serius dan alasan ketidakpatuhan pasien selama masa pengobatan. Psikiater perlu memahami risiko-risiko ini, memantau

parameter metabolik pada pasien yang diobati dengan obat antipsikotik, dan mengetahui apa yang harus dilakukan ketika pasien mengalami gejala metabolik abnormal selama dalam masa pengobatan.¹⁵

Adanya efek samping metabolik terutama peningkatan kadar kolesterol pada penggunaan antipsikotik pada pasien skizofrenia memerlukan perhatian yang serius, oleh karena itu, diperlukan suatu pemantauan untuk membandingkan kadar kolesterol total pada pasien skizofrenia yang mengonsumsi antipsikotik atipikal tunggal dan kombinasi. Oleh karena itu peneliti tertarik untuk melakukan penelitian bagaimana ”Perbandingan penggunaan antipsikotik atipikal tunggal dan kombinasi terhadap kadar kolesterol pada pasien skizofrenia”.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas dapat disimpulkan bahwa permasalahan penelitian ini adalah “Apakah terdapat perbandingan penggunaan antipsikotik atipikal tunggal dan kombinasi terhadap kadar kolesterol pada pasien skizofrenia?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui perbedaan kadar kolesterol total pada pasien skozofrenia yang menggunakan antipsikotik atipikal tunggal dan kombinasi di RSUD. Madani Medan.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui distribusi frekuensi pasien skizofrenia berdasarkan karakteristik jenis kelamin
2. Untuk mengetahui distribusi frekuensi pasien skizofrenia berdasarkan karakteristik usia
3. Untuk mengetahui distribusi frekuensi kadar kolesterol pasien skizofrenia yang menggunakan antipsikotik atipikal tunggal dan kombinasi
4. Untuk mengetahui distribusi frekuensi kadar kolesterol pasien skizofrenia

berdasarkan karakteristik jenis kelamin dan usia

1.4 Hipotesis

Terdapat perbedaan kadar kolesterol pada pasien skizofrenia yang menggunakan antipsikotik atipikal tunggal dan kombinasi.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Untuk dunia medis

Hasil penelitian ini dapat dijadikan sumber referensi mengenai perbandingan penggunaan antipsikotik atipikal tunggal dan kombinasi terhadap kadar kolesterol total pada pasien skizofrenia dan dapat dijadikan bahan pertimbangan sebagai upaya dalam meningkatkan pengawasan penggunaan obat pada pasien skizofrenia. Dengan mengetahui perbedaan kadar kolesterol total pasien skizofrenia yang mendapat pengobatan atipikal tunggal dan kombinasi diharapkan dapat memberikan masukan kepada tenaga kesehatan untuk mendeteksi efek samping akibat pemakaian risperidon dan clozapin sehingga dapat mencegah efek samping yang tidak diinginkan.

2. Untuk masyarakat

Hasil penelitian ini dapat disebar luaskan sebagai informasi dan pengetahuan kepada masyarakat mengenai perbandingan penggunaan antipsikotik atipikal tunggal dan kombinasi terhadap kadar kolesterol pada pasien skizofrenia.

3. Untuk peneliti selanjutnya

Penelitian ini dapat digunakan sebagai referensi kedepannya dan di upgrade mengenai perbandingan penggunaan antipsikotik atipikal tunggal dan kombinasi terhadap kadar kolesterol pada pasien skizofrenia. Hasil penelitian ini juga dapat dilanjutkan untuk bahan penelitian selanjutnya yang sejenis atau penelitian ini dijadikan sebagai bahan acuan.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Skizofrenia

2.1.1 Definisi

Skizofrenia didefinisikan sebagai suatu gambaran sindrom klinis dengan berbagai macam penyebab dan perjalanan yang banyak dan beragam, dimana terjadi keretakan jiwa atau ketidakharmonisan dan juga ketidaksesuaian antara proses pikir, perasaan dan perbuatan yang umumnya menyerang orang yang berada dalam usia produktivitas. Gangguan skizofrenia umumnya ditandai oleh adanya penyimpangan pikiran, dan pada umumnya pasien skizofrenia kesulitan untuk berpikir jernih dan merasakan emosi yang normal.¹⁶

2.1.2 Gejala dan tanda klinis

Biasanya para penderita skizofrenia memiliki dua gejala, yaitu gejala positif dan gejala negatif skizofrenia.¹⁷

Gejala Positif Skizofrenia:

1. Delusi atau Waham, yaitu suatu kepercayaan yang tidak rasional. Walaupun sudah dibuktikan secara objektif kalau keyakinannya itu tidak rasional, tetapi penderita senantiasa meyakini kebenarannya.
2. Halusinasi, yaitu pengalaman panca indera yang terjalin tanpa terdapatnya rangsangan. Misalnya penderita dapat mendengar bisikan-bisikan ditelinganya, sebenarnya tidak ada sumber dari bisikan itu.
3. Kekacauan alam pikir, hal ini dapat dilihat dari isi pembicaraannya. Misalnya pembicaraannya yang kacau, sehingga tidak dapat diikuti alur pikirannya serta tidak dapat dipahami maksud pembicaraannya.
4. Gaduh, risau tidak dapat diam, mondar-mandir, agresif, bicara dengan semangat dan rasa gembira yang berlebihan.

Gejala Negatif Skizofrenia:

1. Menarik diri ataupun mengasingkan diri tidak ingin bergaul dan berbaur dengan orang lain.
2. Pendiam serta sukar diajak bicara
3. Pasif serta apatis

2.1.3 Etiologi

1. Faktor Genetik

Beberapa penelitian yang dilakukan oleh ilmuwan mendapati bahwa skizofrenia diturunkan. Kecenderungan untuk menderita skizofrenia berkaitan dengan kedekatan seseorang secara genetik. Kemungkinan 40% mengalami skizofrenia jika kedua orang tuanya menderita skizofrenia. Jika salah satu dari kedua orang tua menderita skizofrenia kemungkinan mengalami skizofrenia sebanyak 12%¹⁸

2. Infeksi

Penelitian mengatakan bahwa terpapar infeksi virus pada trisemester kedua kehamilan akan meningkatkan kemungkinan seseorang mengalami skizofrenia. Perubahan anatomi pada susunan syaraf pusat akibat infeksi virus pernah dilaporkan pada orang dengan skizofrenia.¹⁹

3. Hipotesis dopamine

Dopamine merupakan neurotransmitter pertama yang berkontribusi terhadap gejala skizofrenia. Hampir semua obat antipsikotik baik tipikal maupun atipikal menyekat reseptor dopamine D2, dengan terhalangnya transmisi sinyal di sistem dopaminergik maka gejala psikotik diredakan.²⁰

4. Hipotesis Serotonin

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh ilmuwan Gaddum, Wooley, dan Show tahun 1954 mengobservasi efek *lysergic acid diethylamide (LSD)* yaitu suatu zat yang bersifat campuran agonis/antagonis reseptor 5-HT. Ternyata zat tersebut menyebabkan keadaan psikosis berat pada orang normal.²⁰

5. Struktur Otak

Daerah otak yang mendapatkan banyak perhatian adalah sistem limbik dan ganglia basalis. Otak pada penderita skizofrenia terlihat sedikit berbeda dengan

orang normal, ventrikel terlihat melebar, penurunan massa abu-abu dan beberapa area terjadi peningkatan maupun penurunan aktifitas metabolik.²¹

2.1.4 Klasifikasi

Skizofrenia memiliki beberapa jenis.¹⁴ Diantaranya adalah:

1. Skizofrenia Paranoid
2. Skizofrenia Hebefrenik
3. Skizofrenia Katatonik
4. Skizofrenia Tak Terinci
5. Depresi pasca-Skizofrenia
6. Skizofrenia Residual
7. Skizofrenia Simpleks
8. Skizofrenia Lainnya
9. Skizofrenia YTT

2.1.5 Faktor risiko

1. Usia

Skizofrenia terjadi lebih dini pada pria dibanding wanita yaitu sekitar umur 8 sampai 25 tahun pada pria dan umur 25 sampai 35 tahun pada wanita.^(2,15)

2. Genetik

Berdasarkan penelitian sebelumnya "*The risk factor of schizopherenia occurrences in Madani Hospital Palu*" menyatakan bahwa faktor genetik juga berperan dalam pravelensi skizofrenia. Riwayat herediter lebih banyak menderita skizofrenia (42,2%) dari pada yang tidak menderita skizofrenia.¹⁵ Hal ini dapat dibuktikan dengan hasil uji Odds Ratio menunjukkan bahwa riwayat keturunan merupakan faktor 546 risiko terhadap kejadian skizofrenia. Bisa dipastikan adanya kontribusi genetik pada beberapa, atau seluruh bentuk dari skizofrenia. Sebagai contoh, pada seseorang yang memiliki saudara dengan kelainan skizofrenia akan memiliki kemungkinan yang lebih tinggi untuk terkena skizofrenia juga daripada seseorang yang tidak memiliki saudara dengan riwayat skizofrenia.¹⁶

3. Jenis Kelamin

Jenis kelamin merupakan faktor protektif dengan kejadian skizofrenia. Prevalensi skizofrenia pada pria dan wanita sama. Namun, kedua jenis kelamin tersebut berbeda perjalanan penyakitnya.¹⁹

4. Tingkat pendidikan

Tingkat pendidikan merupakan faktor risiko terhadap kejadian skizofrenia. Tingkat pendidikan rendah lebih banyak menderita skizofrenia (45,6%) dari pada yang memiliki tingkat pendidikan tinggi.²⁰

5. Pekerjaan

Pekerjaan merupakan faktor risiko terhadap kejadian skizofrenia. Orang yang tidak bekerja lebih banyak menderita skizofrenia (74,4%) daripada yang bekerja.²¹

2.1.6 Patofisiologi

Patofisiologi skizofrenia sebenarnya belum bisa diketahui secara pasti, namun sebagian besar penjelasan terkait dengan patofisiologinya hanyalah sebatas hipotesis. Hipotesis yang berkembang terkait dengan skizofrenia adalah hipotesis dopamin dan hipotesis perkembangan syaraf terkait dengan abnormalitas pada otak.²²

Hipotesis dopamin menunjukkan bahwa adanya aktivasi reseptor D2 yang berlebihan dapat menyebabkan gejala positif pada penderita skizofrenia. Di sisi lain, metabolisme dopamin presinaptik dan pelepasannya meningkat meski tidak ada perbedaan dalam transporter dopamin. Hipotesis dopamin sekarang dianggap sederhana, sebagian karena pengobatan antipsikotik yang lebih baru (obat antipsikotik atipikal) dapat sama efektifnya dengan pengobatan yang lebih tua (obat antipsikotik khas), tetapi juga dapat mempengaruhi fungsi serotonin dan mungkin memiliki sedikit efek pemblokiran dopamin.²⁰

Adanya faktor genetik, faktor lingkungan dan beberapa obat-obatan seperti amphetamine dan kokain juga dapat mengganggu sistem neurotransmitter pada otak.¹⁶ Salah satu neurotransmiternya adalah dopamin. Jalur dopamin pada

otak ada 4, yaitu mesolimbik, mesokortikal, nigrostriatal dan tuberoinfundibular.¹⁶

1. Ketika dopamin yang dilepas terlalu banyak pada jalur mesolimbik atau pada nukleus akumbens, maka akan terjadi hiperdopaminergik sehingga menyebabkan gejala positif.²⁰

2. Sedangkan ketika dopamin yang dilepas terlalu sedikit pada jalur mesokortikal atau pada korteks prefrontal, maka akan terjadi hipodopaminergik sehingga menyebabkan gejala negatif.²⁰

3. Jalur nigrostriatal

Saluran nigrostriatal merupakan bagian dari "sistem saraf ekstrapiramidal" yang memiliki peran dalam mengendalikan gerakan motorik. Pada skizofrenia yang tidak diobati, aktivitas dopaminergik di jalur nigrostriatal akan relatif normal. Sebaliknya, jika aktivitas dopaminergik kurang dalam jalur ini (yang disebabkan oleh antagonis D2), hal itu dapat menyebabkan "gejala ekstrapiramidal" termasuk gejala yang mirip dengan parkinson (tremor, kekakuan). Sebaliknya, ketika stimulasi dopamin berlebihan, hal itu dapat pula menyebabkan gerakan hiperkinetik seperti tics, choreas & dyskinesias, dan seperti yang diamati pada *tardive dyskinesia*.²²

4. Pada jalur tuberoinfundibular, dopamin terlibat dalam proses pelepasan prolaktin. Apabila dopamin berikatan dengan reseptor D2 pada jalur ini maka akan menghambat pelepasan prolaktin sedangkan serotonin akan berkerja untuk menstimulasi pelepasan prolaktin. Obat yang menghambat reseptor D2 (misalnya antipsikotik generasi pertama) dapat mengganggu fisiologi normal di jalur ini, dan menghasilkan tingkat prolaktin yang tinggi, dan gejala hiperprolaktinemia terkait. Sebaliknya, bila antagonisme ganda reseptor D2 & 5HT2A oleh antipsikotik generasi ke 2 menghasilkan efek yang lebih seimbang, maka akan menghasilkan sedikit perubahan pada pelepasan prolaktin, dan rendahnya kejadian efek samping endokrin.²²

2.1.7 Komplikasi

Komplikasi pada skizofrenia dapat terjadi jika skizofrenia tersebut berada pada tahap skizofrenia kronik, dan munculnya gejala-gejala negatif pada pasien tersebut seperti, munculnya sikap apatis yang nyata, sedikitnya pembicaraan, kurangnya dorongan, afek yang lambat dan tumpul atau kongruen, dan biasanya menyebabkan penarikan diri secara sosial dan menurunnya performa sosial.²³ Terjadinya perubahan perilaku personal juga dapat terjadi. Gejala ini dapat ditandai sebagai perubahan yang konsisten dan bermakna dalam mutu dan keseluruhan beberapa aspek perilaku personal, yang bermanifestasi sebagai hilangnya minat, tak memiliki tujuan, sikap malas, dan perilaku yang cenderung memendam jika ada masalah (*self absorbed attitude*) serta penarikan diri secara sosial.²⁴

2.2 Antipsikotik

2.2.1 Defenisi

Antipsikotik merupakan terapi obat –obatan utama yang efektif mengobati schizophrenia. Antipsikotik dapat bekerja dengan cara mengatasi gejala psikotik misalnya perubahan perilaku, agitasi, sulit tidur, halusinasi, waham, proses pikir kacau. Antipsikotik juga digunakan dalam pengobatan episode akut, dan untuk pencegahan kekambuhan, pengobatan darurat gangguan perilaku akut, serta untuk mengurangi gejala. Pemilihan jenis antipsikotik juga mempertimbangkan gejala psikotik yang dominan dan efek samping yang mungkin terjadi. Pada pasien skizofrenia jika dinilai gejala negatif lebih menonjol dari gejala positif, maka yang menjadi pilihan pengobatan farmakologinya adalah obat antipsikotik atipikal (golongan generasi kedua), sebaliknya jika gejala positif yang lebih menonjol dibandingkan gejala negatif maka pilihannya adalah antipsikotik tipikal (golongan generasi pertama).⁸

2.2.2 Klasifikasi

Obat antipsikotik terbagi menjadi 2 kelompok besar⁸, yaitu:

1. Antipsikotik tipikal

Golongan antipsikotik ini efisien dalam menanggulangi gejala positif, biasanya dibagi dalam sejumlah kelompok kimiawi, antara lain:

- a. Derivatfenotiazin : chlorpromazin, levomepromazin serta trifluoperazin, thioridazin, periciazin, ferfenazin, prokloperazin, thietilperazin
- b. Derivat thioxanthen : klorprotixen dan zuklopentixol
- c. Derivat butirofenon : haloperidol, bromperidol, pipamperon, dan droperidol
- d. Derivat butilpiperidin : pimozida, fluspirilen, penfluridol. Semua obat golongan antipsikotik tipikal memiliki manfaat yang sama dalam sekelompok pasien saat diberikan dalam dosis yang potensinya sama.⁸

2. Antipsikotik atipikal

Bekerja melawan gejala negatif. Antipsikotik atipikal memiliki sedikit bahkan tidak menimbulkan terjadinya efek ekstrapiramidal, tidak terdapat kecenderungan untuk menyebabkan *tardive dyskinesia*, serta efek terhadap serum prolaktin yang lebih sedikit bila dibandingkan dengan efek samping dari antipsikotik tipikal.

Obat golongan ini diantaranya adalah sulpirida, clozapin, risperidon, olanzapin dan quetiapin. Obat antipsikotik dapat digunakan dalam berbagai kombinasi dengan obat lainnya, seperti antikonvulsan, stabilisator mood, antikolinergik, antidepresan, serta benzodiazepine.⁸

a. Risperidon

Risperidon adalah obat SGA (*Second Generation Antipsikotik*) pertama yang disetujui setelah clozapin. Sementara pada saat ini clozapin digunakan untuk pasien dengan penyakit yang kurang responsif terhadap obat antipsikotik yang tersedia, risperidon adalah antipsikotik lini pertama yang dapat diberikan kepada hampir setiap pasien dengan penyakit psikotik. Risperidon adalah turunan benzisoxazole yang memiliki bioavailabilitas 70 persen, dan penelitian menunjukkan bahwa semua bentuk oral risperidon bersifat bioekivalen.

Risperidon dimetabolisme di hati menjadi 9-hydroxyrisperidone dan berikatan 90 % pada protein plasma.²²

Risperidon memiliki afinitas tinggi pada *dopamin D2 receptors* dan *serotonin 5-HT2A receptors*, dan risperidon juga menunjukkan afinitas tinggi untuk reseptor α 1- dan α 2 adrenergik dan *histaminergic H1 receptors*. Ini memiliki afinitas sedang untuk reseptor serotonin 5-HT1C, 5-HT1D, dan 5-HT2A, dan afinitas yang lemah pada *dopamin D1 receptors*. Risperidon tidak memiliki afinitas terhadap reseptor muskarinik kolinergik atau reseptor β 1 dan β 2 adrenergik. Meskipun risperidon memiliki afinitas tinggi terhadap reseptor D2, ia tidak memiliki tingkat EPS yang dimiliki oleh obat-obatan. Ini kemungkinan besar disebabkan oleh efek antagonisme 5-HT2A dari dopamin. Risperidon memblokir 65 persen reseptor D2 (persentase ambang batas terendah untuk kemanjuran antipsikotik) dengan dosis rata-rata 2 mg per hari. Rata-rata 6 mg per hari, 80 persen reseptor D2 diblokir, dan EPS dapat terjadi. Pada dosis 2 mg, efek 5-HT2A mungkin tidak optimal.²³

Risperidon bekerja dengan cara memblokir reseptor D2 sehingga dapat mengurangi simtom positif dan menstabilkan simtom afektif, dan juga memblokir reseptor serotonin 2A menyebabkan perbaikan peningkatan *dopamine release* di beberapa region otak dan selanjutnya mengurangi efek samping motorik dan memperbaiki simtom kognitif dan afektif. Oleh karena risperidon memiliki Interaksi dengan berbagai reseptor neurotransmitter lainnya sehingga berkontribusi terhadap keampuhan risperidon, Sifat risperidon sebagai antagonis 5HT7 berkontribusi sebagai aksi anti depresi.²²

Risperidon juga memiliki efek samping oleh karena blokade reseptor α 1 adrenergik menyebabkan pusing, sedasi dan hipotensi. Blokade reseptor D2 di striatum dapat menyebabkan efek samping motorik khususnya pada dosis tinggi. Blokade reseptor D2 di pituitari menyebabkan peninggian prolaktin. Rentang dosis umumnya 2-8 mg/oral/hari pada psikosis akut dan gangguan bipolar, 0.5-2 mg/oral/hari untuk anak-anak dan orang tua dan 25-50 mg depot intramuscular setiap 2 minggu. Memiliki metabolit aktif, dimetabolisme oleh CYP4502D6 ,

waktu paruh *parent drug oral* 20-24 jam, dosis risperidon dapat ditingkatkan 1 mg setiap hari sampai tercapai efek terapi yang diinginkan, sedangkan waktu paruh risperidon *long-acting* 3-6 hari dengan fase pembersihan sekitar 7-8 minggu setelah ineksi terakhir.²³

Banyak pasien dapat dirawat secara optimal dengan dosis rata-rata 4 mg setiap hari tetapi dosis mulai dari 2 hingga 16 mg telah terbukti efektif. Beberapa penelitian telah menyimpulkan bahwa dosis di atas 6 mg per hari dalam dosis terbagi tidak lebih efektif daripada dosis yang lebih rendah dan dikaitkan dengan tingkat EPS yang lebih tinggi. Meskipun pada dosis rendah *Ekstrapiramidal Syndrome* berkurang, namun risperidon dapat meningkatkan kadar prolaktin bahkan pada dosis rendah. Risperidon memiliki sejumlah risiko untuk penambahan berat badan dan dislipidemia.^(22,23)

b. Clozapin

Clozapin bekerja sebagai antagonis serotonin 5HT_{2A} dan D₂. Tidak hanya itu clozapin juga mempunyai profil farmakologi yang kompleks dibandingkan dengan antipsikotik atipik yang lain. Clozapin adalah antipsikotik pertama yang diidentifikasi sebagai “atipikal”, dan dikenal memiliki efek samping gejala ekstra piramidal yang cukup rendah. Clozapin berkaitan dengan resiko terjadinya agranulositosis dan kejang, serta dapat bersifat sedatif dan menyebabkan peningkatan produksi saliva. Clozapin juga mempunyai resiko besar terjadinya resiko kardiometabolik.¹⁷

Clozapin memiliki efikasi besar namun juga memberikan efek samping yang besar dibandingkan dengan antipsikotik atipikal lain. Clozapin dapat memblokir reseptor Histamin H₁ serta 5HT_{2C}. Clozapin juga memiliki kemampuan poten sebagai antagonis Muskarinik (M) dan alpha-1 adrenergik reseptor.¹¹

2.3 Kolesterol

2.3.1 Definisi

Kolesterol adalah senyawa yang memiliki inti steroid yang tidak larut air namun larut dalam pelarut organik. Kolesterol membentuk lipoprotein dengan lipid lain dalam plasma sehingga bisa larut dalam plasma tersebut. Kolesterol dibutuhkan oleh tubuh untuk membentuk membrane sel, hormone adrenal, hormon steroid, dan garam-garam empedu. Kolesterol dapat berasal dari 2 sumber yaitu dari endogen dan eksogen. Kolesterol endogen adalah kolesterol yang dibentuk oleh tubuh secara fisiologis di hati dari asetil Koenzim-A melalui 3-hidroksi-metilglutaril-koenzim-A (HMGCoA), sedangkan kolesterol eksogen merupakan kolesterol yang diperoleh dari makanan yang dikonsumsi.¹⁸

2.3.2 Metabolisme kolesterol

Kolesterol diserap dari usus dan akan digabung ke dalam kilomikron yang dibentuk di dalam mukosa. Setelah kilomikron melepaskan trigliseridnya di dalam jaringan adiposus, lalu sisa kilomikron membawa kolesterol ke dalam hati. Hati dan jaringan lain juga mensintesis kolesterol. Sejumlah kolesterol yang berada di dalam hati nantinya akan di ekskresikan di dalam empedu, dan keduanya dalam bentuk bebas dan sebagai asam empedu. Sejumlah kolesterol di dalam empedu akan diserap kembali ke dalam usus.¹⁷ Dan kebanyakan kolesterol di dalam hati akan digabung ke dalam VLDL dan semuanya akan bersirkulasi didalam kelompok lipoprotein. Umpan balik kolesterol menghambat sintesisnya sendiri dengan menghambat hidroksi-metilglutaril-KoA reduktase, dan enzim yang mengubah β -hidroksi- β -metilglutaril-KoA ke asam mevalonat sehingga jika masukan kolesterol diet tinggi, maka sintesis kolesterol hati juga akan menurun serta sebaliknya, tetapi kompensasi umpan balik tidak lengkap, karena diet yang rendah dalam kolesterol dan lemak jenuh akan menyebabkan penurunan dalam kolesterol darah yang bersirkulasi.¹⁸

2.3.3 Hubungan kolesterol dan skizofrenia

Biologi lipid abnormal berperan penting dalam patofisiologi skizofrenia. Sebagian besar penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan skizofrenia memiliki kadar lipid serum (kolesterol dan trigliserida) yang lebih tinggi daripada populasi yang sehat. Dislipidemia ini telah dianggap sebagai hasil dari obat antipsikotik dan faktor gaya hidup, tetapi dislipidemia juga telah ditunjukkan pada pasien skizofrenia yang tidak diobati. Perubahan metabolisme lipid membran adalah aspek lain dari biologi lipid yang disarankan untuk terlibat dalam skizofrenia patofisiologi.¹⁷ Perjalanan penyakit skizofrenia dianggap heterogen, Sifat hubungan antara profil lipid, metabolisme lipid dan karakteristik klinis skizofrenia terutama tidak diketahui. Khususnya, tidak diketahui apakah profil lipid dikaitkan dengan penyakit itu sendiri dan gejala saat ini. Temuan yang bertentangan dari hubungan antara kadar lipid dan keparahan gejala dapat mewakili fluktuasi kadar lipid saat penyakit berkembang. Ada kemungkinan bahwa kadar lipid stabil sementara gejalanya, terutama gejala psikotik positif, berfluktuasi selama perjalanan penyakit. Kehadiran metabolisme lipid abnormal sejak awal penyakit yang tetap stabil terlepas dari gejala penyakit dan pengobatan antipsikotik dapat menunjukkan bahwa kelainan lipid adalah sifat penyakit dan dengan demikian terlibat dalam perkembangan patofisiologis penyakit seperti yang disarankan untuk kolesterol yang menyimpang selama episode psikotik akut skizofrenia dan dinormalisasi setelah episode akut dapat menunjukkan peran lipid dalam kaitannya dengan gejala penyakit, yang telah disarankan untuk lipid membran.¹⁸

Peran biologi lipid dalam kaitannya dengan gejala penyakit paling baik diselidiki dalam studi longitudinal, mengikuti pasien selama berbagai tahap penyakit. Beberapa jalur bukti menunjukkan bahwa patofisiologi skizofrenia melibatkan jalur imun dan inflamasi, terintegrasi dengan regulasi redoks. Telah dikemukakan bahwa komposisi lipid membran abnormal, berpotensi karena regulasi redoks yang terganggu. Stres oksidatif juga dapat mempengaruhi lipid serum dan menyebabkan dislipidemia.¹⁷ Dalam skizofrenia, kadar lipid serum dan membran tampak menyimpang. Dengan demikian, perubahan redoksregulasi

dapat menjadi faktor umum yang menghubungkan kelainan baik serum dan lipid membran dalam skizofrenia. Perubahan komposisi lipid membran dalam sel neuronal dapat memengaruhi transmisi saraf, gejala, dan perilaku skizofrenia. Baik serum dan lipid membran telah ditemukan untuk memprediksi hasil pengobatan.¹⁴ Kenaikan berat badan terkait antipsikotik pertama kali dilaporkan dalam kaitannya dengan chlorpromazine pada akhir 1950-an, tetapi tetap dibayangi oleh efek samping lain seperti gejala ekstrapiramidal dan tardive dyskinesia.¹⁸

Di antara antipsikotik konvensional, penambahan berat badan tampaknya paling besar dengan obat-obatan yang berpotensi rendah. Meta-analisis, uji klinis dan pengalaman klinis menunjukkan bahwa antipsikotik atipikal juga dapat menyebabkan kenaikan berat badan yang nyata selama pengobatan. Tidak semua antipsikotik memiliki kecenderungan yang sama untuk menyebabkan penambahan berat badan tetapi yang terkait dengan kenaikan terbesar anti psikotik atipikal dapat menambah hingga 4,5 kg setelah > 7 minggu pengobatan dengan dosis standar, tetapi sebagian besar kenaikan berat badan tampaknya terjadi selama 2 tahun pertama pengobatan dan itu menyertai peningkatan nafsu makan, terutama untuk makanan manis dan berlemak, tanpa dampak yang jelas pada tingkat metabolisme basal.¹⁸

2.3.4 Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Kadar kolesterol Total pada Pasien Skizofrenia yang Mendapat Terapi Obat Antipsikotik

1. Jenis kelamin

Menurut penelitian yang dilakukan oleh (Lee, Nurjono, Wong, & Salim, 2017) di Singapore yang didapatkan 36,5% sampel mengalami sindrom metabolik dan didominasi oleh laki-laki sebanyak 40,8% dan wanita sebanyak 32,2%. Penelitian tersebut berbeda dengan yang dilakukan (Lee, Kwon, Kim, Kim, & Kim, 2017) di Korea mendapatkan hasil yang tidak jauh berbeda dimana angka sindrom metabolik yang didapat sebesar 46% dengan dominasi laki-laki sebesar 66% dan perempuan 34%. Hasil penelitian (Prebawa, Witari, & Ariawan, 2019)

menunjukkan bahwa ditemukan adanya prevalensi sindrom metabolik cukup tinggi sebesar 48,6% dari seluruh pasien yang dirawat dan jenis kelamin perempuan cenderung lebih banyak mengalami sindrom metabolik dibandingkan laki-laki.¹⁹

2. Umur

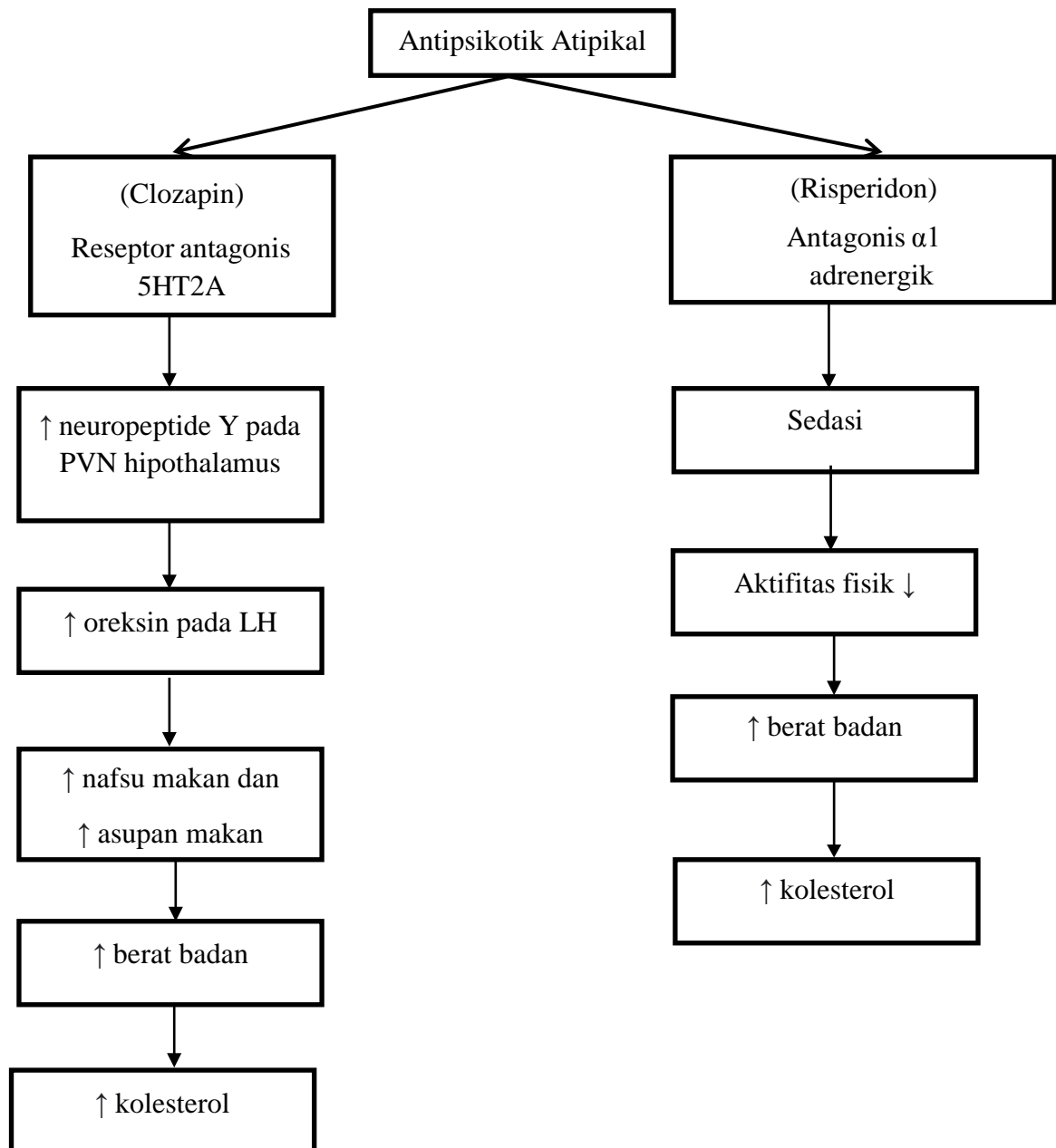
Berdasarkan hasil penelitian (Prebawa, Witari, & Ariawan, 2019) yaitu kelompok umur yang paling banyak mengalami sindrom metabolik adalah pada kelompok umur >65 tahun, yang berada pada posisi kedua yaitu kelompok umur 45-65 tahun, lalu pada posisi ketiga yaitu kelompok umur 26-45 tahun dan posisi keempat pada kelompok umur 12-25 tahun. Data ini menunjukkan bahwa disregulasi metabolik sudah mulai terjadi pada usia remaja dan akan terus berkembang seiring dengan pertambahan usia. Menurunnya metabolisme tubuh disertai semakin berkurangnya aktifitas fisik dapat menjadi penyebab utama terjadinya sindrom metabolik seiring dengan dengan penambahan usia. Penelitian (Jeon, 2017) menyebutkan bahwa peningkatan kasus sindrom metabolik pada usia yang lebih tua pada pasien dengan gangguan jiwa berkitan dengan durasi penggunaan antipsikotik.¹² Seringkali didapatkan adanya penambahan usia berbanding lurus dengan lamanya durasi penggunaan antipsikotik. Mengingat adanya kemungkinan disregulasi metabolik yang terjadi pada usia yang lebih muda, sangat penting untuk dilakukan skrining dan penatalaksanaan yang lebih awal untuk mencegah terjadinya perburukan kondisi pada usia yang lebih tua khususnya pada pasien yang menggunakan antipsikotik jangka panjang.¹⁹

3. Lingkungan dan Gaya Hidup

Makanan merupakan sumber asupan energi. Makanan yang dikonsumsi umumnya mengandung karbohidrat, protein dan lemak akan diubah menjadi lemak yang digunakan sebagai energi. Lemak hasil metabolisme sejumlah kandungan makanan tersebut akan disimpan tanpa batas di dalam tubuh, karena tubuh memiliki kemampuan menyimpan lemak yang tidak terbatas. Faktor-faktor yang mempengaruhi asupan makanan adalah kuantitas, porsi perkali makan, energi yang diperoleh dari makanan yang dimakan, kebiasaan makan terutama di

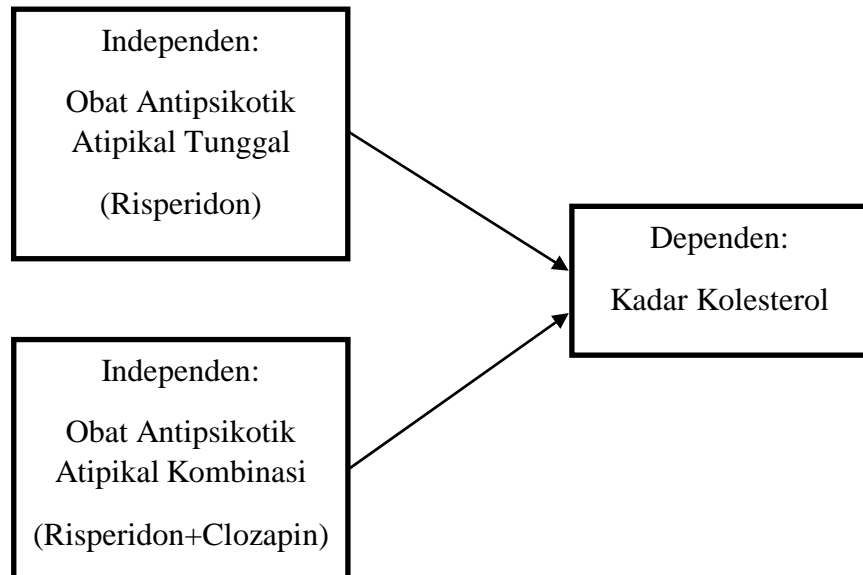
malam hari, frekuensi makanan dan jenis makanan. Aktifitas fisik merupakan salah satu faktor yang meningkatkan kebutuhan energi. Rendahnya aktifitas fisik menunjukkan bahwa energi yang dikeluarkan juga sedikit maka, risiko obesitas dan dislipidemia akan meningkat.¹⁹

2.4 Kerangka Teori



Gambar 2.4 Kerangka Teori

2.5 Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 2.5 Kerangka Konsep Penelitian

BAB 3
METODE PENELITIAN

3.1 Definisi Operasional

Variabel	Defini Operasional	Alat Ukur	Hasil	Skala
Independen:				
Antipsikotik	<ul style="list-style-type: none"> - Risperidon bekerja sebagai antagonis serotonin-dopamin, juga berikatan pada reseptor α-2 adrenergik serta α-1 adrenergik - Clozapin adalah yang bekerja sebagai reseptor antagonis serotonin 5HT2A dan D2 	Rekam Medis	<ul style="list-style-type: none"> - Tunggal (Risperidon) - Kombinasi (Clozapin) 	Nominal
Dependen:				
Kolesterol	Kolesterol adalah senyawa yang memiliki inti steroid yang tidak larut air tetapi larut dalam pelarut organik.	Fotometer	Normal Kolesterol: <ul style="list-style-type: none"> - Rendah: <120mg/dl - Normal 120-200mg/dl - Tinggi : >200mgdl 	Numerik

Tabel 3.1 Definisi Operasional

3.2 Jenis Penelitian

Jenis dari penelitian ini adalah deskriptif analitik dengan menggunakan desain *cross sectional* yang pengambilan datanya hanya diambil satu kali pengambilan untuk menganalisis pengaruh penggunaan antipsikotik terhadap kadar kolesterol pada pasien skizofrenia.

3.3 Waktu dan tempat

3.3.1 Waktu Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan pada bulan Juli 2021 hingga bulan Agustus 2021.

3.3.2 Tempat Penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan di RSUD Madani Medan, Sumatera Utara yang beralamat di Jl. Arief Rahman Hakim No. 168, Sukaramai I, Kec. Medan Area, Kota Medan, Sumatera Utara.

3.4 Populasi dan Sampel

3.4.1 Populasi

Populasi penelitian ini adalah pasien yang telah didiagnosa skizofrenia dan menggunakan obat antipsikotik risperidone/clozapin selama kurang lebih 4 bulan di RSUD Madani Medan.

3.4.2 Sampel

Sampel pada penelitian ini adalah pasien skizofrenia yang menjalani perawatan di RSUD Madani Medan yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi.

3.5 Kriteria Inklusi

1. Laki-laki atau perempuan usia 15-65 tahun
2. Pasien yang telah didiagnosis skizofrenia dan dibuktikan berdasarkan rekam medik yang menjalani perawatan di RSUD. Madani
3. Pasien skizofrenia bersedia menjadi sampel penelitian dan bersifat kooperatif
4. Pasien skizofrenia yang melakukan perawatan dan telah mengonsumsi obat antipsikotik minimal 4 bulan.
5. Pasien skizofrenia yang memiliki BMI normal (BMI=18,5-24,99)
6. Kolesterol total dalam batas normal (<200)

3.6 Kriteria eksklusi

1. Memiliki penyakit kronik (HIV, diabetes mellitus, keganasan, anemia kronik, tuberkulosis) dan dislipidemia
2. Tidak sedang mengonsumsi obat dislipidemia

3.7 Prosedur pengambilan dan besar sampel

3.7.1 Pengambilan sampel

Teknik pengambilan sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah *non probability sampling* yaitu sampel tidak dipilih secara acak dengan metode consecutive sampling.

3.7.2 Besar sampel

Penelitian ini termasuk kedalam penelitian analitik numerik tidak berpasangan. Untuk mengetahui besar sampel berdasarkan perbedaan kadar kolesterol total antara kelompok yang mendapat antipsikotik atipikal tunggal (risperidon) dan kelompok yang mendapat kombinasi (risperidon dan clozapin),

terlebih dahulu dihitung besar simpangan baku gabungan. Simpangan baku gabungan (Sg) adalah simpangan baku gabungan dari kelompok yang dibandingkan. Simpangan baku gabungan ini diperoleh dengan rumus sebagai berikut.

$$(Sg)^2 = \frac{[S_1^2(n_1 - 1) + S_2^2(n_2 - 1)]}{n_1 + n_2 - 2}$$

Keterangan:

Sg : Simpangan baku gabungan

Sg^2 : Varian gabungan

S_1 : Simpangan baku kelompok 1 dari penelitian sebelumnya = 46,1²⁵

S_2 : Simpangan baku kelompok 2 dari penelitian sebelumnya = 39,2²⁵

n_1 : Besar sampel kelompok 1 dari penelitian sebelumnya = 105²⁵

n_2 : Besar sampel kelompok 2 dari penelitian sebelumnya = 101²⁵

dari rumus maka diperoleh hasil sebagai berikut:

$$\begin{aligned} (Sg)^2 &= \frac{[S_1^2(n_1 - 1) + S_2^2(n_2 - 1)]}{n_1 + n_2 - 2} \\ &= \frac{[46,1^2(105 - 1) + 39,2^2(101 - 1)]}{105 + 101 - 2} \\ &= 1836,70 \\ S &= \sqrt{1836,70} \\ &= 42,85 \end{aligned}$$

Untuk besar sampel didapatkan:

$$n_1 = n_2 = 2 \left(\frac{(z\alpha + z\beta)S}{x_1 - x_2} \right)^2$$

Keterangan:

$Z\alpha$: Deviat baku alfa, kesalahan tipe I ditetapkan sebesar 10%, dengan hipotesis dua arah sehingga $Z\alpha = 1,64$

$Z\beta$: Deviat baku beta, kesalahan tipe II ditetapkan sebesar 20%, sehingga $Z\beta = 0,84$

S : Simpangan baku gabungan =42,85

X_1, X_2 : Perbedaan rerata diantara dua kelompok yang dianggap bermakna = 40

$$\begin{aligned} n_1 = n_2 &= 2 \left(\frac{(z\alpha + z\beta)S}{x_1 - x_2} \right)^2 \\ &= 2 \left(\frac{(1,64 + 0,84) 42,85}{40} \right)^2 \\ &= 14,12 \rightarrow 15 \end{aligned}$$

Total sampel pada penelitian ini adalah 30 responden, dimana 15 responden yang menggunakan obat risperidon dan 15 responden yang lain menggunakan risperidon dan clozapin.

3.8 Identifikasi Variabel

Variabel bebas : Antipsikotik atipikal (risperidon dan clozapin)

Variabel terikat : Kadar kolesterol

3.9 Etika Penelitian

Penelitian ini menggunakan manusia sebagai sampel penelitian. Maka dari itu ada beberapa pertimbangan etik yang harus diperhatikan. Yang pertama *confidentiality*, yaitu responden memiliki hak untuk meminta bahwa data yang diberikan harus dirahasiakan. Yang kedua *anonymity*, yaitu identitas responden dirahasiakan. Yang ketiga *informed consent*, yaitu responden memiliki hak untuk menentukan apakah Ia bersedia menjadi subjek penelitian. Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Medan.

3.10 Teknik pengumpulan data

Pengumpulan data kadar kolesterol pada pasien skizofrenia dilakukan dengan menggunakan alat fotometer dengan metode CHOD-PAP (*Cholesterol Oxidase-Peroxidase Aminoantypirin*) yang dilakukan dengan pengambilan darah vena pada responden. Teknik pengambilan darah vena dilakukan sebagai berikut :

1. Siapkan alat-alat yang diperlukan
2. Yakinkan pasien serta arahkan pada posisi yang nyaman
3. Pilih vena yang akan ditusuk lalu lakukan pembendungan dengan menggunakan tourniquet 3-5 cm dari lipatan siku. Jika perlu suruh pasien untuk mengepalkan tangan agar vena lebih menonjol
4. Bersihkan daerah kulit yang akan dilakukan penusukan menggunakan kapas alcohol 70% secara melingkar, biarkan kering diudara
5. Tusuk vena dengan sudut 15-30 derajat antara jarum dan kulit
6. Lepaskan tourniquet ketika darah mulai mengalir kedalam tabung
7. Arahkan pasien untuk membuka kepalan tangan secara perlahan
8. Jika volume darah sudah memenuhi untuk bahan pemeriksaan, letakkan kapas kering diatas tusukan tanpa memberikan tekanan
9. Lepaskan jarum dari lokasi penusukan dan berikan tekanan kapaskering pada daerah bekas tusukan hingga darah berhenti mengalir
10. Masukkan darah tadi kedalam tabung, bila menggunakan antikoagulan segera campur perlahan-lahan
11. Tempelkan plaster pada luka tusukan dan label tabung dengan informasi yang benar.

Setelah proses pengambilan darah vena, sampel diuji dengan dibuat sampel serum dan sampel plasma dengan penambahan antikoagulan EDTA. Selanjutnya sampel serum dan sampel plasma EDTA didata. Teknik pemeriksaan kadar kolesterol dilakukan menggunakan dengan metode CHOD-PAP (*Cholesterol Oxidase-Peroxidase Aminoantypirin*) dengan menggunakan alat fotometer, micropipet (ukuran 10 μ l dan 1000 μ l), rak tabung reaksi, tip kuning

dan biru, waterbath atau incubator, tabung reaksi, sentrifuge, timer, kapas alkohol, tissue, spuit (3 ml).

Bahan penelitian ini adalah sampel serum dan plasma EDTA dan reagen CHOD-PAP satu kit reagen untuk pemeriksaan kadar kolesterol produk dari DSI (DiaSys atau Protap). Sebelum dilakukan pemeriksaan kadar kolesterol total, terlebih dahulu persiapkan serum dan plasma EDTA, kemudian melakukan prosedur pemeriksaan menggunakan menggunakan dengan metode CHOD-PAP. Melakukan pemeriksaan pada blanko dan standar, kemudian sampel dicampur dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 10 menit, lalu membaca pada fotometer dan dibaca absorbansi sampel dan standar terhadap blanko dalam 60 menit pada panjang gelombang 500 nm.

3.11 Informed consent

Penelitian ini juga memiliki lembar *informed consent* dimana sebelum melakukan cek kadar kolesterol, peneliti memberikan lembar persetujuan yang ditandatangani oleh responden. Responden akan diberikan penjelasan tentang penelitian yang berisi judul penelitian, tujuan penelitian dan manfaat penelitian serta risiko yang akan dialami oleh pasien. Dalam lembar *informed consent* ini responden diberikan penjelasan bahwa responden berhak untuk mengikuti atau menolak penelitian ini tanpa ganjaran apapun. Jika responden bersedia mengikuti penelitian, maka responden akan menandatangani lembar *informed consent*. Jika responden tidak ingin menjadi sampel maka peneliti tidak akan memaksa. Adapun lembar *informed consent* yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah sebagaimana terlampir.

3.12 Pengolahan dan analisis data

3.12.1 Pengolahan data

Setelah data dari penelitian terkumpul maka selanjutnya adalah pengolahan data yang akan diperiksa kelengkapannya dengan langkah- langkah sebagai berikut:

a. Editing

Merupakan kegiatan untuk mengumpulkan seluruh sampel yang telah melakukan pengecekan kadar kolesterol total dan memeriksa kembali kelengkapan data yang diperoleh atau di kumpulkan.

b. Coding

Merupakan kegiatan untuk memberikan kode angka (numerik) terhadap data yang terdiri atas. Beberapa kategori agar mudah di analisis oleh peneliti. Pemberian kode ini sangatlah penting karena akan memudahkan peneliti dalam mengolah dan menganalisis data di komputer.

c. Entry data

Merupakan kegiatan untuk memasukkan data yang telah dibersihkan dan dikumpulkan ke software komputer untuk di analisis statistik.

d. Cleaning Data

Merupakan pemeriksaan semua data yang telah dimasukkan kedalam komputer guna menghindari terjadinya kesalahan dalam pemasukan data.

e. Saving Data

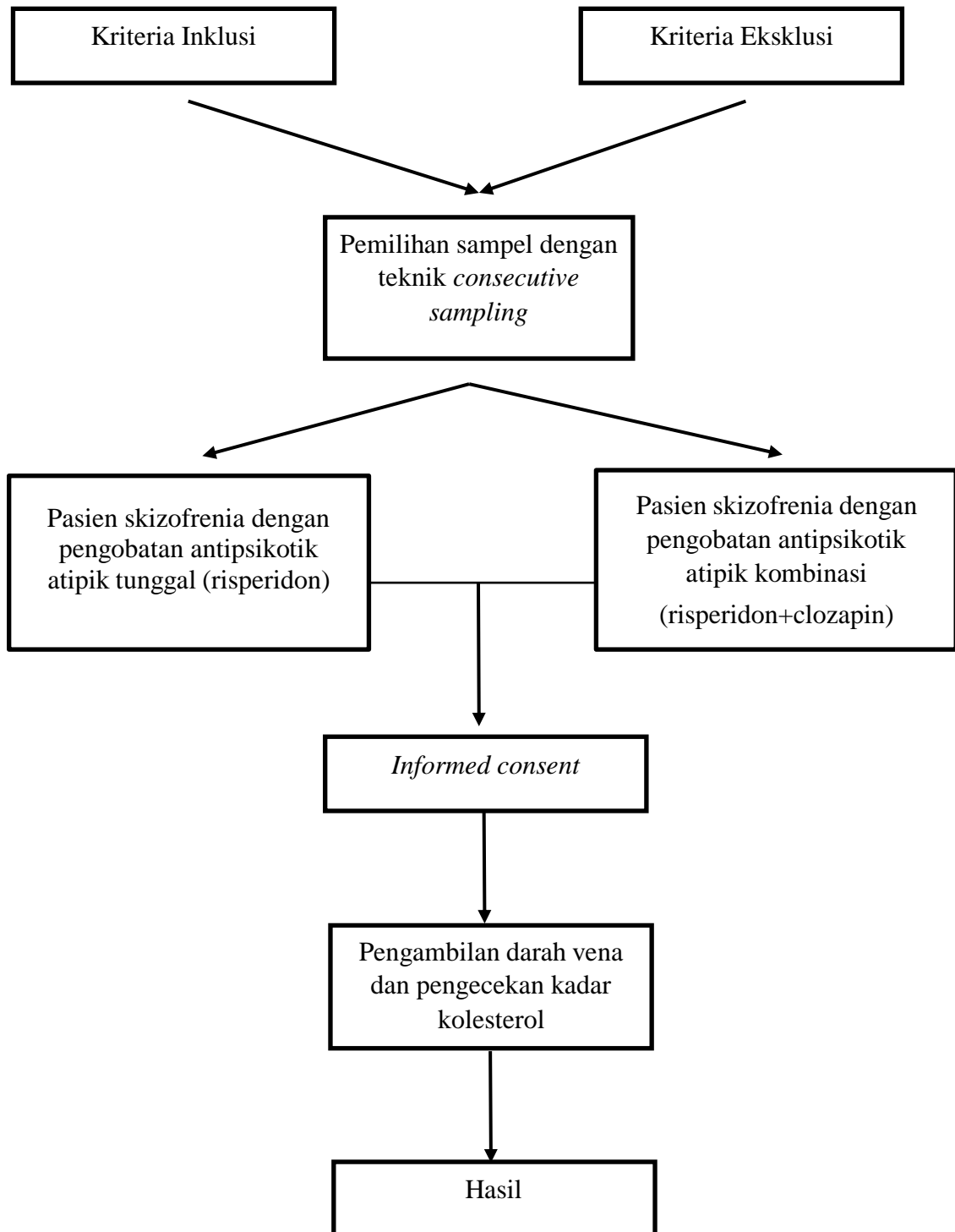
Merupakan penyimpanan data untuk siap dianalisis.

3.12.2 Analisis data

Sebelum dilakukan analisis data akan dilakukan uji normalitas data. Karena jumlah sampel yang digunakan kurang dari 50 maka digunakan uji normalitas Shapiro-Wilk. Apabila data penelitian berdistribusi normal maka akan dianalisis menggunakan uji t tidak berpasangan, dan apabila data tidak berdistribusi normal maka akan dilakukan uji Mann-Whitney.

Uji Mann-whitney merupakan pengujian untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan nyata rata-rata antara dua populasi yang distribusinya sama, melalui dua sampel independent yang diambil dari kedua populasi. Untuk menguji kemaknaan, hasil uji dikatakan ada hubungan yang bermakna jika nilai $p < \alpha \leq 0.05$ dan hasil dikatakan tidak ada hubungan yang bermakna jika $p > 0.05$.

3.13 Kerangka Kerja



Gambar 3.12 Kerangka Kerja

BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini dilakukan di RSUD. Madani Medan, Sumatera Utara yang beralamat di Jl. Arief Rahman Hakim No. 168, Sukaramai I, Kec. Medan Area, Kota Medan, Sumatera Utara, berdasarkan persetujuan Komisi Etik dengan nomor :618/KEPK/FKUMSU/2021. Jenis penelitian ini adalah penelitian deskriptif analitik dengan rancangan penelitian yang dipakai adalah studi *cross sectional*, yang bertujuan untuk mengetahui perbedaan kadar kolesterol total pada pasien skizofrenia yang menggunakan obat antipsikotik atipikal tunggal dan kombinasi.

Responden penelitian ini adalah pasien skizofrenia Rawat Jalan di RSUD. Madani yang berjumlah 30 pasien skizofrenia rawat jalan, dengan masing-masing 15 pasien yang menggunakan obat antipsikotik atipikal tunggal dan kombinasi. Penelitian ini melakukan pengambilan darah vena pada pasien skizofrenia yang memakai obat antipsikotik atipikal tunggal dan kombinasi untuk melihat kadar kolesterol total. Sebelum dilakukan pengambilan darah vena peneliti melakukan *informed consent* kepada responden dan meminta menandatangani lembar persetujuan, kemudian melakukan pengambilan darah vena pada responden.

4.1.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Hasil penelitian pada responden diperoleh distribusi data demografi pasien skizofrenia di RSUD. Madani Medan yang menggunakan obat antipsikotik tunggal dan kombinasi sebanyak 30 responden, meliputi jenis kelamin, usia, jenis obat yang digunakan (tunggal atau kombinasi) yang dapat dilihat pada tabel dibawah ini:

Tabel 4.1 Distribusi data pasien skizofrenia

Data Pasien	Frekuensi (n)	Presentase (%)
Jenis kelamin		
Laki- Laki	18	60 %
Perempuan	12	40%
Usia		
15-25 Tahun	2	6.7%
26-35 Tahun	12	40%
36-45 Tahun	10	33.3%
46-55 Tahun	4	13.3%
56-65 Tahun	2	6.7%
Jenis Obat		
Tunggal	15	50%
Kombinasi	15	50%
Total	30	100%

Dari tabel 4.1 dapat dilihat bahwa demografi pasien skizofrenia yang ada di RSUD. Madani, didapati jenis kelamin laki-laki lebih banyak dengan jumlah 18 orang (60%) dan perempuan berjumlah 12 orang (40%). Berdasarkan rentang usia, kelompok usia 26-35 tahun dan 36-45 tahun lebih banyak yang berobat dengan jumlah masing-masing 12 orang (40%) dan 10 orang (33.3%), dan rentang usia yang sedikit yaitu pada usia 15-25 tahun berjumlah 2 orang (6.7%) dan rentang usia 56-65 tahun (6.7%). Berdasarkan pemakaian obat kombinasi

berjumlah 15 orang (50%), dan tunggal berjumlah 15 orang (50%).

4.1.2 Karakteristik Subjek Penelitian yang Menggunakan Antipsikotik Tunggal dan Kombinasi Berdasarkan Jenis Kelamin

Tabel 4.2 Distribusi Penggunaan Antipsikotik Berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	Antipsikotik				Total
	Tunggal (Risperidon)		Kombinasi (Risperidon+Clozapin)		
	N	%	N	%	
Laki-Laki	7	23.3	11	36.7	60.0
Perempuan	8	26.7	4	13.3	40.0
Total	15	50.0	15	50.0	100

Berdasarkan hasil tabel 4.2 diatas jenis kelamin laki-laki yang menggunakan antipsikotik tunggal (risperidon) sebanyak 7 orang (23.3%) dan antipsikotik kombinasi sebanyak 11 orang (36.7%). Sedangkan jenis kelamin perempuan yang menggunakan antipsikotik tunggal sebanyak 8 orang (26.7%) dan antipsikotik kombinasi sebanyak 4 orang (13.3%).

4.1.3 Karakteristik Kadar Kolesterol Berdasarkan Jenis Kelamin

Tabel 4.3 Distribusi Kadar Kolesterol Berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	N	Presentase (%)	Kadar Kolesterol			
			Tunggal Tertinggi (mg/dl)	Tunggal Terendah (mg/dl)	Kombinasi Tertinggi (mg/dl)	Kombinasi Terendah (mg/dl)
Laki-laki	18	60%	262	176	375	267
Perempuan	12	40%	210	119	306	252

Berdasarkan hasil tabel 4.3 diatas jenis kelamin laki-laki yang menggunakan antipsikotik tunggal dengan kadar kolesterol tertinggi adalah 262 mg/ml dan terendah dengan nilai 176 mg/dl, sedangkan antipsikotik kombinasi nilai tertinggi adalah 375 mg/dl, nilai terendah 267 mg/dl. Pada jenis kelamin perempuan yang menggunakan antipsikotik kombinasi dengan kadar kolesterol tertinggi adalah 210 mg/dl, dan terendah dengan nilai 119 mg/dl, sedangkan antipsikotik kombinasi nilai tertinggi adalah 306 mg/dl, nilai terendah 252 mg/dl.

4.1.4 Karakteristik Subjek Penelitian yang Menggunakan Antipsikotik Tunggal dan Kombinasi Berdasarkan Usia

Tabel 4.4 Distribusi Penggunaan Antipsikotik Berdasarkan Usia

Usia	Antipsikotik				Total	
	Tunggal (Risperidon)		Kombinasi (Risperidon + Clozapin)			
	N	%	N	%	N	%
15-25 Tahun	0	0.0	2	6.7	2	6.7
26-35 Tahun	7	23.3	5	16.7	12	40.0
36-45 Tahun	4	13.3	6	20.0	10	33.3
46-55 Tahun	1	3.3	3	10.0	4	13.3
56-65 Tahun	1	3.3	1	3.3	2	6.7
Total	15	50.0	15	50.0	30	100

Berdasarkan hasil tabel diatas didapatkan usia 15-25 tahun dengan antipsikotik kombinasi sebanyak 2 orang (6.7%) , usia 26-35 tahun dengan antipsikotik tunggal sebanyak 7 orang (23.3%) dan antipsikotik kombinasi sebanyak 5 orang (16.7%), usia 36-45 tahun dengan antipsikotik tunggal sebanyak 4 orang (13.3%) dan antipsikotik kombinasi sebanyak 6 orang (20%), usia 46-55 tahun dengan antipsikotik tunggal sebanyak 1 orang (3.3%) dan antipsikotik kombinasi sebanyak 3 orang (10%) dan usia 56-65 tahun dengan antipsikotik tunggal sebanyak 1 orang (3.3%) dan antipsikotik kombinasi sebanyak 1 orang (3.3%).

4.1.5 Karakteristik Kadar Kolesterol Berdasarkan Usia

Tabel 4.5 Distribusi Kadar Kolesterol Berdasarkan Usia

Usia	N	%	Kadar Kolesterol			
			Antipsikotik Tunggal		Antipsikotik Kombinasi	
			Tertinggi	Terendah	Tertinggi	Terendah
15-25 Tahun	2	6.7	-	-	287	276
26-35 Tahun	12	40.0	262	119	341	267
36-45 Tahun	10	33.3	202	170	340	252
46-55 Tahun	4	13.3	189	165	284	280
56-65 Tahun	2	6.7	198	198	280	280
Total	30	100%				

Berdasarkan hasil tabel diatas didapatkan usia 15-25 tahun kadar kolesterol dengan antipsikotik kombinasi tertinggi sebesar 287 mg/dl, dan terendah yaitu 276 mg/dl. Usia 26-35 tahun kadar kolesterol dengan antipsikotik tunggal tertinggi sebesar 262 mg/dl, dan terendah yaitu 119 mg/dl sedangkan kombinasi tertinggi sebesar 341 mg/dl, dan terendah adalah 267 mg/dl. Pada kelompok usia 36-45 tahun kadar kolesterol dengan antipsikotik tunggal tertinggi sebesar 202 mg/dl, dan terendah yaitu 170 mg/dl sedangkan kombinasi tertinggi sebesar 340 mg/dl, dan terendah adalah 252 mg/dl. Pada kelompok usia 46-55 tahun kadar kolesterol dengan antipsikotik tunggal tertinggi sebesar 189 mg/dl, dan terendah yaitu 165 mg/dl sedangkan kombinasi tertinggi sebesar 284 mg/dl, dan terendah adalah 280 mg/dl. Pada kelompok usia 56-65 tahun kadar kolesterol dengan antipsikotik tunggal tertinggi sebesar 198 mg/dl, dan terendah yaitu 198 mg/dl sedangkan kombinasi tertinggi sebesar 280 mg/dl, dan terendah adalah 280 mg/dl.

4.1.6 Nilai Kadar Kolesterol Total Responden yang Menggunakan Antipsikotik Tunggal dan Kombinasi

Distribusi pasien skizofrenia di RSUD. Madani yang memakai obat antipsikotik atipikal tunggal dan kombinasi sebanyak 30 responden, meliputi persentase dan frekuensi yang dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

Tabel 4.6 Distribusi nilai pada penggunaan antipsikotik tunggal dan kombinasi

Jenis Obat	N	Presentase (%)	Tertinggi (mg/dl)	Terendah (mg/dl)	Rerata (mg/dl)	Std Deviasi
Tunggal	15	50%	210	108	193	31.58
Kombinasi	15	50%	375	245	299.7	37.18

Berdasarkan tabel diatas dapat dilihat bahwa nilai tertinggi pada obat antipsikotik tunggal adalah 210 mg/ml, dan nilai tertinggi pada antipsikotik kombinasi sebesar 375 mg/ml. Sedangkan nilai terendah pada obat antipsikotik tunggal sebesar 108 mg/dl, dan nilai terendah pada antipsikotik kombinasi adalah 245 mg/ml. Dengan nilai rata-rata antipsikotik tunggal sebesar 193 mg/dl, dan nilai rata-rata pada antipsikotik kombinasi adalah 299.7 mg/ml.

4.1.7 Pengaruh Pemberian Obat Antipsikotik Tunggal dan Kombinasi Terhadap Nilai Kolesterol Total

Setelah didapatkan hasil nilai kadar kolesterol total responden, maka selanjutnya dilakukan uji normalitas data. Didapatkan hasil sebagai berikut:

Tabel 4.7 Uji Normalitas Shapiro-Wilk

Shapiro-Wilk		
	N	Sig
Tunggal	15	0.003
Kombinasi	15	0.440

Pada uji normalitas Shapiro-Wilk, didapatkan nilai p pada data pemakaian obat antipsikotik tunggal sebesar 0.003 dan kombinasi sebesar 0.440. Dalam uji normalitas Shapiro-Wilk, data dianggap berdistribusi normal apabila didapatkan nilai $p > 0.05$ dan dianggap tidak berdistribusi normal jika $p < 0.05$. Berdasarkan hasil diatas dapat disimpulkan bahwa nilai signifikansi Shapiro-Wilk tidak berdistribusi normal, maka akan dilanjutkan dengan uji analisis non parametrik Mann Whitney.

Tabel 4.8 Uji Mann-Whitney

Mann-Whitney			
	Rata-rata nilai kadar kolesterol total (mg/dl)	N	Nilai P
Tunggal	193	15	0.000
Kombinasi	299.7	15	

Berdasarkan tabel diatas dapat dilihat bahwa nilai rata-rata kadar kolesterol total pada responden yang memiliki nilai lebih tinggi adalah pada obat antipsikotik atipikal kombinasi, yaitu sebesar 299.7 mg/dl. Dapat dilihat diantara hasil responden yang memakai antipsikotik tunggal dan kombinasi memiliki nilai $p < 0.05$. Hal ini bermakna bahwa terdapat perbedaan yang bermakna pada pasien skizofrenia yang menggunakan obat antipsikotik tunggal dan kombinasi di RSUD. Madani.

4.2 Pembahasan

Dari penelitian ini didapatkan hasil bahwa terdapat perbandingan penggunaan antipsikotik atipikal tunggal dan kombinasi terhadap kadar kolesterol pada pasien skizofrenia dengan nilai tertinggi obat antipsikotik kombinasi sebesar 375 mg/dl, dengan rata-rata berjumlah 299.7 mg/dl. Sedangkan nilai terendah pada obat antipsikotik tunggal sebesar 108 mg/dl. Dengan rata-rata berjumlah 193 mg/dl.

Pada penelitian ini dijumpai perbedaan yang bermakna antara pemakaian obat antipsikotik tunggal dan kombinasi pada pasien skizofrenia dengan nilai $p=0.000$ ($p<0.05$). Pada penelitian ini dijumpai peningkatan kadar kolesterol total pada antipsikotik atipikal kombinasi dibandingkan dengan antipsikotik atipikal tunggal, hal ini karena mekanisme antipsikotik atipikal risperidon bekerja sebagai antagonis α_1 adrenergik dengan cara memblokir reseptor α_1 adrenergik yang dapat menyebabkan sedasi sehingga terjadi penurunan aktivitas fisik sehingga dapat meningkatkan kadar kolesterol total.¹⁰ Sementara clozapin merupakan reseptor antagonis 5HT_{2A} yang dapat meningkatkan neuropeptid Y pada hipotalamus yang dapat meningkatkan nafsu makan dan memicu peningkatan kadar kolesterol total. Peningkatan kadar kolesterol juga dipengaruhi oleh beberapa faktor risiko, seperti jenis kelamin, umur, dan gaya hidup. Efek samping yang terjadi juga dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain perbedaan individu dalam mentoleransi efek samping dari setiap obat, semakin banyak kombinasi yang digunakan maka semakin besar pula kemungkinan terjadinya resiko efek samping, efek samping yang terjadi berdasarkan kekuatan afinitas pada setiap reseptor yang diduduki dari masing-masing obat yang dikombinasikan.¹¹

Pada penelitian ini terjadi peningkatan kadar kolesterol total pada penggunaan antipsikotik atipikal kombinasi (risperidon dan clozapin) yang disebabkan oleh adanya interaksi reseptor serotonin 5-HT₂, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₆, dan reseptor histamin H₁, reseptor GABA_A1, dan *benzodiazepine binding site* yang menyebabkan terjadinya gangguan metabolik, dan kemungkinan mekanisme molekuler dari pemakaian antipsikotik menginduksi terjadinya disregulasi asupan makanan dan peningkatan berat badan.²⁶ Blokade

terhadap reseptor dopamin D2 dan D3 merupakan mekanisme potensial yang lain terhadap pengaruh berat badan yang diinduksi antipsikotik, misalnya blokade reseptor D2 mempunyai efek yang kuat terhadap perilaku makan. Berkenaan dengan antipsikotik, perubahan dalam metabolisme lipid kemungkinan terkait dengan struktur tiga cincin derivat dibenzodiazepin (clozapin, quetiapin, dan olanzapin) memunculkan suatu ruang konfigurasi yang mirip dengan inti fenotiazin, juga terlibat dalam efek samping pada metabolisme lipid.²⁶ Kombinasi antipsikotik yang paling banyak digunakan adalah kombinasi risperidon – clozapin. Kombinasi kedua obat ini efektif digunakan pada pasien yang resisten karena clozapin memiliki kemampuan menduduki reseptor D2 (16% sampai 68%) sedangkan risperidon (63% sampai 89%), sehingga dengan penambahan risperidon diharapkan mampu meningkatkan respon pasien terhadap clozapin. Dosis anjuran penggunaan clozapin yaitu 150 – 600 mg/hari. Pada penelitian ini clozapin yang paling banyak digunakan dengan dosis 25 - 50 mg/hari. Dosis anjuran penggunaan risperidon yaitu 2 – 8 mg/hari. Pada penelitian ini risperidon yang paling banyak digunakan dengan dosis 4 mg/hari.²⁷

Penggunaan kombinasi clozapin efektif digunakan pada pasien skizofrenia yang tidak respon dengan penggunaan risperidon tetapi clozapine juga memiliki efek meningkatkan berat badan dan kadar kolesterol total yang besar. Data dari beberapa kepustakaan menunjukkan bahwa 13-85 % dari pasien yang diobati dengan clozapin mengalami peningkatan berat badan dan peningkatan kadar kolesterol total. Dari penelitian tersebut ditemukan bahwa kejadian kumulatif dari semua pasien mencapai 20% kelebihan berat badan dan kadar kolesterol.²⁸ Pasien yang mendapat pengobatan clozapin umumnya mengeluh bahwa mereka memiliki ketidakmampuan untuk mengendalikan nafsu makan mereka bahkan setelah makan makanan lengkap. Sinyal kenyang muncul dalam berbagai bidang, termasuk saluran penciuman dan gustatori, esophagus, perut, hati, dan usus, dan diproses di hipotalamus, yang memberikan kontribusi untuk peraturan dan pemeliharaan berat tubuh masing-masing individu. Oleh karena itu, antipsikotik dapat mengganggu pengolahan kenyang di hipotalamus dengan mengikat reseptor terlibat dalam berat badan dan regulasi kenyang. Pada pasien yang mendapatkan

pengobatan clozapine mengalami peningkatan berat badan dan kadar kolesterol yang signifikan hal ini karena clozapin bekerja pada reseptor D2 dan D1 secara lemah namun sebagai noradrenolitik, antikolinergik, antihistamin dan inhibisi reaksi aerosal yang kuat.²⁸

Pada studi sebelumnya, ditemukan bukti bahwa antipsikotik atipikal mempengaruhi lipid perifer ditemukan bahwa gangguan skizofrenia berhubungan dengan kerusakan utama pada *polyunsaturated fatty acid* (PUFA) yang merupakan komposisi kelas lipid *phosphatidylethanolamine* (PE) dan *phosphatidylcholine* (PC). Sebagai tambahan sintesis PE menurun pada skizofrenia, juga ditemukan dengan pengobatan antipsikotik secara parsial membalikkan defisit pada konsentrasi PE.²⁹ Beberapa data genetik juga menunjukkan peranan *G-Protein signaling*, *leptin signaling*, dan aktifitas reseptor leptin, *melanin-concentrating hormone signaling* dan aktivitas reseptor kanabinoid terhadap obat-obat antipsikotik yang menginduksi berat badan. Beberapa studi juga menunjukkan bahwa obat antipsikotik berhubungan dengan disregulasi dari metabolisme lipid hepatic yang merupakan hasil dari hambatan aktivitas dari *AMP-activated protein kinase*.²⁹

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dijalankan oleh Makeen, dkk. yang membandingkan kadar kolesterol total antara kelompok yang mendapat antipsikotik atipikal kombinasi dengan kelompok tunggal, melaporkan rerata dan simpangan baku pada kelompok yang mendapat pengobatan antipsikotik atipikal kombinasi, salah satunya adalah risperidon dengan rerata dan simpangan baku berjumlah $45,0 \pm 13,3$, pada penelitian ini secara statistik dijumpai perbedaan yang bermakna pada kadar kolesterol antara kelompok yang mendapatkan antipsikotik atipikal kombinasi, yaitu terjadi peningkatan kadar kolestrol total dibandingkan dengan kelompok yang mendapat antipiskotik atipikal tunggal dan dengan nilai $p < 0,001$.³⁰

Pada studi yang dilakukan oleh Roohafza, dkk. yang menilai perbedaan kadar kolesterol total pada kelompok yang mendapatkan antipsikotik tipikal dan atipikal salah satunya adalah risperidon melaporkan bahwa terdapat kadar kolesterol total yang tinggi pada kelompok yang mendapatkan antipsikotik

atipikal dibandingkan antipsikotik tipikal, dimana rerata dan simpangan baku pada kelompok antipsikotik tipikal $131,93 \pm 36,81$ dan kelompok antipsikotik atipikal $149,96 \pm 24,21$, dengan uji statistik didapatkan perbedaan yang bermakna dengan nilai $p < 0,001$.³¹

Temuan dalam penelitian ini juga mirip dengan temuan Omamurhomu, dkk. yang menemukan perubahan signifikan pada profil lipid (peningkatan TC, TG, LDL, dan kolesterol total) pada akhir 12 minggu antara kasus tetapi tidak ada perubahan signifikan diantara kontrol. Temuan ini mirip dengan penelitian di Amerika oleh Wirshing, dkk. Yang membandingkan efek antipsikotik atipikal clozapin, risperidon, quetiapin dan olanzapin dengan antipsikotik tipikal yaitu haloperidol dan fluphenazin pada glukosa dan profil lipid. Pada 212 pasien ditinjau 2,5 tahun sebelum dan setelah memulai pengobatan antipsikotik. Kelompok antipsikotik atipikal mengalami peningkatan profil lipid yang signifikan.³²

Pada penelitian ini dapat diketahui bahwa pasien skizofrenia laki-laki lebih banyak daripada pasien skizofrenia perempuan. Hal ini disesuaikan dengan penelitian yang dilakukan oleh Jeffrey yang menunjukkan bahwa laki-laki cenderung memiliki prevalensi yang lebih tinggi untuk mengalami skizofrenia daripada perempuan dengan usia kemunculan gejala terjadi paling banyak antara usia 25 sampai pertengahan 30 tahun. Prognosis pada laki-laki lebih buruk dibandingkan pada penderita perempuan, dikarenakan adanya pengaruh antidopaminergik estrogen yang dimiliki oleh perempuan. Estrogen memiliki efek pada aktivitas dopamin di nukleus akumben dengan cara menghambat pelepasan dopamin. Peningkatan jumlah reseptor dopamin di nukleus kaudatus, akumben, dan putamen merupakan etiologi terjadinya skizofrenia.³³ Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Kaplan, didapatkan bahwa perempuan memiliki fungsi sosial yang baik jika dibandingkan dengan laki-laki, sehingga menyebabkan laki-laki cenderung lebih mudah mengalami skizofrenia.³⁴

Sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Long Jiang, dkk. presentase laki-laki lebih tinggi daripada wanita, dan penelitian tersebut juga sejalan dengan penelitian Seng Esmond, dkk. yang menyatakan pria sebanyak 87% lebih tinggi

daripada perempuan (13%).³⁵ Tetapi penelitian lain yang dilakukan oleh Omamurhomu, dkk. menunjukkan karakteristik jenis kelamin perempuan menempati presentase sedikit lebih tinggi daripada laki-laki. Sebesar 55% untuk perempuan dan 45% untuk laki-laki.³²

Pada penelitian ini kelompok usia terbanyak yang mengalami skizofrenia adalah usia 26-35 tahun dan 36-45 tahun. Berdasarkan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Jeffrey, onset kejadian skizofrenia umumnya terjadi pada usia remaja, skizofrenia biasanya terdiagnosa pada masa remaja akhir (17-25 tahun) atau dewasa awal (26-35 tahun). Skizofrenia jarang terjadi pada masa kanak-kanak. Gangguan ini umumnya terjadi pada akhir masa remaja atau awal usia 20 tahun-an pada masa dimana otak sudah mencapai kematangan yang penuh.³² Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kelompok usia didapatkan usia 26-35 tahun dan 36-45 tahun merupakan jumlah terbanyak pada pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi antipsikotik tunggal dan kombinasi di RSUD. Madani. Hasil penelitian ini sesuai dengan teori yang disampaikan oleh Kaplan, bahwa 90% pasien dalam pengobatan skizofrenia adalah antara usia 15-55 tahun.³⁴

Pada penelitian yang dilakukan oleh Omamurhomu, dkk. terdapat beberapa rentang usia pada insidensi skizofrenia. Dengan insidensi paling banyak adalah pada usia 23-17 tahun yaitu sebesar 31,6% dan diikuti dengan usia 18-22 tahun sebanyak 26,7% dan usia 28-32 tahun sebesar 26,7%.³¹ Pada penelitian yang dilakukan oleh Long Jiang, dkk. pada tahun 2020 juga menyebutkan rentang umur 26-48 tahun sebesar 38,3%. Yang artinya usia tua bukanlah penentu seseorang lebih mudah terkena skizofrenia dan masih terdapat peningkatan kadar kolesterol pada pasien skizofrenia yang mendapat terapi obat antipsikotik pada usia <60 tahun.³⁵

Adanya efek samping metabolik yang terjadi terutama peningkatan kadar kolesterol pada pasien skizofrenia yang mendapat terapi kombinasi risperidon dan clozapin harus mendapat perhatian yang serius. Pada pasien yang tidak memerlukan indikasi penggunaan antipsikotik kombinasi sebaiknya gunakan penyesuaian dosis antipsikotik tunggal efektif yang direkomendasikan oleh psikiater, dan untuk pasien yang menggunakan antipsikotik kombinasi dengan

clozapin harus mempertimbangkan efek samping peningkatan kadar kolestrol yang dapat terjadi, dengan memperhatikan gaya hidup dan pola perilaku (seperti merokok, aktifitas fisik, olahraga, kebiasaan minum minuman beralkohol) dan diet yang dikonsumsi harus seimbang.³⁶

4.3 Keterbatasan Penelitian

Bagaimanapun juga studi ini mempunyai beberapa keterbatasan, dimana gaya hidup dan pola perilaku (seperti merokok, aktifitas fisik, dan diet makanan), faktor genetik, tidak diperiksa dalam studi ini, dimana hal ini mempunyai peranan penting terhadap profil lipid, sindroma metabolik dan dislipidemia.

Selain itu dikarenakan adanya keterbatasan waktu dan biaya sehingga penelitian ini hanya melakukan pengambilan sampel sebanyak sekali saja pada pasien yang sudah mengonsumsi obat antipsikotik (bukan pasien baru yang pertama kali berobat dan pertama kali menggunakan antipsikotik).

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan pada pasien skizofrenia di RSUD. Madani yang berjumlah 30 pasien skizofrenia rawat jalan, dengan masing-masing 15 pasien yang menggunakan obat antipsikotik atipikal tunggal dan kombinasi, maka dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Terdapat peningkatan kadar kolesterol total pada pemakaian antipsikotik atipikal kombinasi yaitu risperidon dan clozapin dibandingkan dengan antipsikotik atipikal tunggal yaitu risperidon.
2. Ditemukan lebih banyak pasien skizofrenia yang berobat rawat jalan di RSUD. Madani berjenis kelamin laki-laki yaitu 18 orang (60%) dari 30 responden.
3. Ditemukan lebih banyak pasien skizofrenia yang dijumpai di RSUD. Madani dengan usia 26-35 tahun yaitu 12 orang (40%) dan usia 36-45 tahun yaitu 10 orang (33.3%) dari 30 responden.
4. Dijumpai rerata kadar kolesterol total pasien skizofrenia di RSUD. Madani yang memakai obat antipsikotik tunggal sebesar 193 mg/dl dan kombinasi sebesar 299.7 mg/dl.

5.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, hal-hal yang dapat disarankan adalah :

1. Diharapkan penelitian ini dapat menjadi perhatian pada penelitian selanjutnya dengan menggunakan variabel yang lebih luas, seperti membandingkan atipikal dan tipikal, profil lipid (tidak hanya kolesterol total).
2. Diharapkan pada penelitian selanjutnya untuk melakukan observasi kadar kolesterol total pasien skizofrenia sebelum dan sesudah dilakukan pengobatan antipsikotik (2 kali pengambilan sampel).
3. Diharapkan pada penelitian selanjutnya untuk memperbanyak jumlah sampel untuk menghindari bias penelitian.

4. Diharapkan penelitian ini dapat menjadi masukan bagi para klinis agar mempertimbangkan penggunaan antipsikotik atipikal kombinasi (clozapin) dan memperhatikan efek samping dari tersebut, juga harus memberikan edukasi kepada pasien yang menggunakan antipsikotik atipikal kombinasi (baik itu efek sampingnya dan juga pencegahannya).

DAFTAR PUSTAKA


1. Popovic D, Schmitt A, Kaurani L, et al. Childhood Trauma in Schizophrenia: Current Findings and Research Perspectives. *FrontNeurosci.* 2019;13:1-14.
2. Wu Y, Kang R, Yan Y, et al. Epidemiology of schizophrenia and risk factors of schizophrenia-associated aggression from 2011 to 2015. *J IntMed Res.* 2018;46(10):4039-4049.
3. Koshley V, Kumar Halwai A, Hishikar R, Maheshwari B, Joshi U. Study of serum glucose and cholesterol level in schizophrenic patient's before and after treatment of olanzapine, risperidone and haloperidol. *Indian J Pharm Pharmacol.* 2020;5(3):146-152.
4. (World Health Organization (2017). Mental disorders fact sheets. World Health Organization. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs396/en/>.
5. (Kementrian kesehatan RI, 2018. Laporan Riskesdas 2018).
6. Idaiani Sri, Yunita I, Tjandrarini DH. Prevalensi Psikosis di Indonesia berdasarkan Riset Kesehatan Dasar The Prevalence of Psychosis in Indonesia based on Basic Health Research. *J Penelit dan Pengemb Pelayanan Kesehat.* 2019;3(1):9–16.
7. Indriani A, Ardiningrum W, Febrianti Y. Studi Penggunaan Kombinasi Antipsikotik pada Pasien Skizofrenia di Rumah Sakit Yogyakarta. *Maj Farmasetika.* 2020;4;201–11.
8. Yulianty MD, Cahaya N, Srikartika VM. Antipsychotics use and side effects in patients with schizophrenia at Sambang Lihum Hospital South Kalimantan, Indonesia. *J Sains Farm Klin.* 2017;3(2):153–64.
9. Chen K, Zhang XY, Feng W, Lu Y, Xiu MH, Chen DC. Effects of risperidone on glucose lipid metabolism and bodyweight in drug-naïve first episode Chinese Han patients with schizophrenia: A prospective study. 2019;1–12.
10. Huang TL, Lu CY. Correlations between weight changes and lipid profile changes in schizophrenic patients after antipsychotics therapy. *Chang Gung Med J.* 2017;30(1):26–32.
11. Siafis S, Tzachanis D, Samara M, Papazisis G. Antipsychotic Drugs: From Receptor-binding Profiles to Metabolic Side Effects. *Curr Neuropharmacol.* 2017;16(8):1210–23.
12. Huang TL, Chen JF. Serum lipid profiles and schizophrenia: Effects of conventional or atypical antipsychotic drugs in Taiwan. Department of Psychiatry, Chang Gung Memorial Hospital 2018.p.55-9
13. Roohafza H, Khani A, Afshar H, Garakyaraghi M, Amirpour A, Ghodsi B. Lipid profile in antipsychotic drug users: A comparative study. *ARYA Atheroscler* 2017; Volume 9, Issue 3. p. 198-202
14. Fatani BZ, Aldawod RA, Alhawaj FA. Schizophrenia: Etiology, Pathophysiology and Management: A Review. *Egypt J Hosp Med.* 2017;69(6):2640–6.
15. Stepnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current concepts and treatments of

- schizophrenia. *Molecules*. 2018;23(8).
16. Lina H, dkk. "The risk factor of schizopherenia occurrences in Madani Hospital Palu". 2018;Vol. 13 No. 2 . 135-148.
 17. Funayama M, Takata T, Koreki A, Ogino S, Mimura M. Catatonic Stupor in Schizophrenic Disorders and Subsequent Medical Complications and Mortality. *Psychosom Med*. 2018;80(4):370–6.
 18. Wang HH, Garruti G, Liu M, Portincasa P, Wang DQH. Cholesterol and lipoprotein metabolism and atherosclerosis: Recent advances in reverse cholesterol transport. *Ann Hepatol*. 2017;16:s27–42.
 19. Suhada SA. Hubungan Lama Mengonsumsi Antipsikotik dengan Peningkatan Berat Badan Pasien Skizofrenia di RSJ Bina Karsa Medan. 2019.
 20. Blacker D. Psychiatric Rating Scale. in: Sadok BJ, Sadock VA. *Penyunting Comprehensive textbook of Psychiatry*. Edisi ke 11, Vol.I. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins; 2017. p.1034-7.
 21. Kane JM, Correl CU. Schizophrenia: Pharmacological Treatment. In Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, editors. *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 10 th ed Vol 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2017. p.3900-3928.
 22. Marder SR, Davis MC. Second Generation Antipsychotic. In Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, editors. *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 11 th ed Vol 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2017. p.8104-8142.
 23. Stahl SM. *Essential Psychopharmacology Prescriber's Guide*. Cambridge University Press. 5 th ed. New York. 2017.
 24. Leon JD, Susce MT, Johnson M, Hardin M, Pointer L, Ruano G, et.al. A Clinical Study of the association of antipsychotics with Hyperlipidemia. (2017); 95-102.
 25. Moghadamnia M. Metabolic effect of Olanzapin medication on weight gain. *Life Science journal* 2018; 10(3)
 26. Hert MD, Detraux J, Winkel RV, Yu W, Correll CU. Metabolic and Cardiovascular Adverse Effects Associated with Antipsychotic Drugs. 114-126(2019)
 27. Teixeira PJR, Rocha FL. Metabolic side effects of antipsychotics and mood stabilizers. *Review Article*. 2018.p. 1-22
 28. Masellis, M., Basile, V.S., Ozdemir, V., Meltzer, H.Y., Macciardi, F.M. and Kennedy, J.L. Pharmacogenetics of antipsychotic treatment: lessons learned from clozapine. *Biol. Psychiatry*, 47, 252–266. 15. Cichon, S., Nothen, M.M., Rietschel, M. and Propping, P. (2018)
 29. McEvoy J, Baillie RA, Zhu H, Buckley P, Keshavan MS, Nasrallah HA, et al. Lipidomics reveal early metabolic change in subjects with schizophrenia: Effects of atypical antipsychotics. *PLOS ONE* 2018: vol.8,p.1-112
 30. Makeen M, Abdeelraheem J, Osman S, Abas E, Adam KM, Abdrabo AA. Effects of Antipsychotic Drugs on Serum Biochemical Tests. *Pyrex journals of Biomedical Research* 2017, 1-6
 31. Roohzafa H, Khani A, Garakyaraghi, Amipour, Ghodsi B. Lipid profile in

- antipsychotic drug user: A comparative study. *ARYA Atheroscler* 2019; 9(3): 198-202.
32. Omamurhomu Olose, E., Edet, J., Chidozie God, D., & Uwakwe, R. (2017). Dislipidemia dan Hasil Medis (Kualitas Kesehatan Terkait Kesehatan) pada Pasien dengan Skizofrenia yang Menggunakan Antipsikotik di Enugu, Nigeria. *Jurnal Psikiatri*.
 33. Jeffrey, S.N., Ratus, S.A., Greene, B., 2017, *Psikologi Abnormal*, Edisi Kelima, Jilid Kedua, Erlangga, Jakarta, 105.
 34. Kaplan, S. (2017). *Buku Ajar Psikiatri Klinis (2nd ed.)*. Jakarta: EGC.
 35. Long Jiang, W., Bin Cai, D., Yin, F., Zhang, L., He, Jie; H.Ng, C., S. Ungvari, G., ... Tao Xiang, Y. (2020). Metmorfin Ajuvan Untuk Dislipidemia yang Diinduksi Oleh Antipsikotik: Meta-Analisis Dari Uji Coba Acak, Tersamar Ganda, Terkontrol Plasebo. *Psikiatri*, 117.
 36. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, "Just the Facts" 5. Treatment and prevention Past, present, and future. 2018.

LAMPIRAN

Lampiran 1 : *Etical Clearance*



UMSU
Unggul | Cerdas | Terpercaya

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FACULTY OF MEDICINE UNIVERSITY OF MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL
"ETHICAL APPROVAL"
 No : 618KEPK/FKUMSU/2021

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The Research protocol proposed by

Peneliti Utama : Tarisa Anandasmara
Principal In Investigator

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
Name of the Institution Faculty of Medicine University of Muhammadiyah Sumatera Utara

Dengan Judul
Title


"PERBANDINGAN PENGGUNAAN ANTIPSIKOTIK ATIPIKAL TUNGGAL DAN KOMBINASI TERHADAP KADAR KOLESTEROL PADA PASIEN SKIZOFRENIA "

"COMPARATIVE USE OF ATYPICAL ANTIPSYCHOTIC SINGLE AND COMBINATIONS ON CHOLESTEROL LEVELS IN SCHIZOPHRENIA PATIENTS"


Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah
 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Resiko, 5) Bujukan / Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan
 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assesment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion / Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guadelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicator of each standard

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 18 September 2021 sampai dengan tanggal 18 September 2022
The declaration of ethics applies during the periode September 18, 2021 until September 18, 2022

Medan, 18 September 2021
 Ketua

 Dr. dr. Nurfadly, MKT

Lampiran 2 : Keterangan Selesai Penelitian



RUMAH SAKIT UMUM *Madani* MEDAN

Jl. A. R. Hakim No. 168 Medan Telp : 0617345911, 0617361357, 0617347043 Fax : 0617347043
email : madani.rsu@gmail.com Website : WWW.RSU-MADANI-MEDAN.COM

SURAT KETERANGAN
NO : 156/ SKet / C / RSUM / XI / 2021

Hal Selesai Penelitian

Kepada Yth,
Direktur Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
Di Tempat

Dengan hormat,

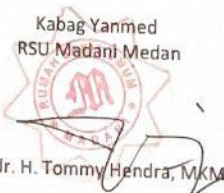
Perihal Selesai Penelitian, maka dengan ini kami sampaikan bahwa nama yang tersebut di bawah ini Telah *Selesai* melakukan Penelitian di RSU Madani Medan.

Adapun nama mahasiswa/i tersebut adalah sebagai berikut :

Nama : Tarisa Anandasmara
NIM : 1808260072
Judul : Perbandingan Penggunaan Antipsikotik Atipikal Tunggal Dan Kombinasi Terhadap Kadar Kolesterol Pada Pasien Skizofrenia.

Demikian hal ini kami sampaikan, atas kerjasama yang baik kami ucapkan terima kasih.

Kabag Yanmed
RSU Madani Medan



dr. H. Tommy Hendra, MKM

Lampiran 3 : Lembar Penjelasan Kepada Subjek Penelitian

Assalamu'alaikum wr.wb

Perkenalkan nama saya Tarisa Anandasmara, mahasiswi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Saya bermaksud melakukan penelitian yang berjudul "Perbandingan Penggunaan Antipsikotik Atipikal Tunggal dan Kombinasi Terhadap Kadar Kolesterol Pada Pasien Skizofrenia". Penelitian ini dilakukan sebagai salah satu kegiatan dalam menyelesaikan studi di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

Tujuan dilakukan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan kadar kolesterol total pada pasien skizofrenia yang menggunakan antipsikotik atipikal tunggal dan kombinasi di RSUD. Madani Medan.

Partisipasi Bapak/Ibu bersifat sukarela tanpa ada paksaan. Untuk penelitian ini bapak/ibu tidak dikenakan biaya apapun. Apabila Bapak/Ibu membutuhkan penjelasan maka dapat hubungi saya :

Nama : Tarisa Anandasmara
Alamat : Jl. Karya Bakti No. 34
No HP : 082272922406

Terima kasih saya ucapkan kepada Bapak/Ibu yang telah bersedia berpartisipasi dalam penelitian ini. Keikutsertaan Bapak/Ibu dalam penelitian ini akan menyumbangkan sesuatu yang berguna bagi ilmu pengetahuan. Setelah memahami berbagai hal yang menyangkut penelitian ini diharapkan bapak/ibu bersedia mengisi lembar persetujuan yang telah kami siapkan.

Wassalamu'alaikum wr.wb

Peneliti

(Tarisa Anandasmara)

Lembar Persetujuan Kepada Subjek Penelitian**Informed Consent**

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama :

Umur :

Jenis Kelamin : Laki-laki / Perempuan

Alamat :

No.HP:

Setelah mendapat keterangan secara terperinci dan jelas mengenai penelitian yang berjudul “Perbandingan Penggunaan Antipsikotik Atipikal Tunggal dan Kombinasi Terhadap Kadar Kolesterol Pada Pasien Skizofrenia”, dan setelah saya memahami penjelasan tersebut, maka dengan ini saya secara sukarela saya bersedia menjadi responden dalam penelitian ini.

Menyetujui Wali/Orang Tua

Responden

Lampiran 4 : Dokumentasi Penelitian dan Data Pasien

Kode Sampel	Nama	Usia	Jenis Kelamin	Jenis obat	Lama Pengobatan
14	Sahrul H	18	Lk	Kombinasi	2 thn
19	Malik Ibrahim	31	Lk	Kombinasi	1 thn
47	Syahrial	40	Lk	Kombinasi	5 bln
23	Rio febri	28	Lk	Kombinasi	8 bln
41	M. Arief	26	Lk	Kombinasi	5 thn
36	Novita	36	Pr	Kombinasi	9 bln
46	Syuaibatul	21	Lk	Kombinasi	5 bln
32	Sariono	63	Lk	Kombinasi	7 bln
43	Fitri Mulya	35	Pr	Kombinasi	6,5 bln
10	Ahmad Taufiq	31	Lk	Kombinasi	9 bln
17	Natalia Simangunsong	26	Pr	Kombinasi	2 thn
21	Afrida	28	Pr	Kombinasi	7 bln
20	Andri	38	LK	Kombinasi	4 bln
22	Ratno	37	Lk	Kombinasi	6 bln
34	Chrisnan	49	Lk	Kombinasi	4,5 bln
2	Iqbal	33	Lk	Tunggal	8 bln
7B	Jimmy	41	Lk	Tunggal	10 bln
11	Janiar	60	Pr	Tunggal	3 thn
12	Dedy Irawan	36	Lk	Tunggal	9 bln
16	T. Nazra	55	Pr	Tunggal	11 bln
28	Jeny Br. Bangun	44	Pr	Tunggal	6 bln
33	Elias	35	Lk	Tunggal	5 bln
44	Tri Devi	27	Pr	Tunggal	8 bln
42	Fery	30	Lk	Tunggal	7,5 bln
39	Riva F.	47	Lk	Tunggal	4 bln
35	Indrianto	32	Lk	Tunggal	5 bln
26	Sri Rahayu	42	Pr	Tunggal	9 bln
40	Mayanti	35	Pr	Tunggal	2 thn
4	Rosi	46	Pr	Tunggal	6 bln
8	Aisyah	38	Pr	Tunggal	2,5 thn



DINAS KESEHATAN PROPINSI SUMATERA UTARA
UPT. LABORATORIUM KESEHATAN DAERAH

Jl. Willem Iskandar Pasar V Barat I No. 4
 Phone. (061) 6613249-6613286 Fax. (061) 6617079 Ext. 33
 Medan 20371



LAPORAN HASIL PENGUJIAN KIMIA KLINIK
NOMOR : 078/IX/2021

Nama : Tarisa Anandasmara Tgl. Penerimaan : 29 September 2021
 Jenis Kelamin/Umur : Pr Tgl. Pengujian : 04 Oktober 2021
 Alamat : F.K UMSU No. Lab : 1910 /K/IX/2021
 Sampel : Darah

No	Kode Sampel	CHOLESTROL (mg/dl)
1.	S2	207
2.	S3	245
3.	S4	189
4.	S5	156
5.	S7	200
6.	S8	170
7.	S9	249
8.	S10	341
9.	S11	198
10.	S12	202
11.	S13	255
12.	S14	276
13.	S15	210
14.	S16	165
15.	S17	317
16.	S18	257
17.	S19	337
18.	S20	340
19.	S21	306
20.	S22	270
21.	S23	267
22.	S24	169



DINAS KESEHATAN PROPINSI SUMATERA UTARA
UPT. LABORATORIUM KESEHATAN DAERAH

Jl. Willem Iskandar Pasar V Barat I No. 4
 Phone. (061) 6613249-6613286 Fax. (061) 6617079 Ext. 33
 Medan 20371



23.	S25	203
24.	S26	210
25.	S28	187
26.	S29	177
27.	S30	163
28.	S31	145
29.	S32	280
30.	S33	209
31.	S34	284
32.	S35	190
33.	S36	252
34.	S37	207
35.	S39	176
36.	S40	209
37.	S43	289
38.	S44	119
39.	S45	194
40.	S46	287
41.	S47	375
42.	S7B	202
43.	Fery	262
44.	Arif	275

Interpretasi :

Catatan :

1. Hasil yang ditampilkan hanya berhubungan dengan sampel yang diuji.
2. Laporan hasil pengujian tidak boleh digandakan tanpa persetujuan tertulis dari laboratorium.

Medan, 04 Oktober 2021
 Penanggung Jawab Lab. Klinis

Dr. LISDAYANI
 NIP.196808231002092001

Lampiran 5 : Statistik

Frekuensi

Jenis kelamin

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	laki-laki	18	60.0	60.0	60.0
	perempuan	12	40.0	40.0	100.0
	Total	30	100.0	100.0	

kolestrol

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	tinggi	22	73.3	73.3	73.3
	normal	8	26.7	26.7	100.0
	Total	30	100.0	100.0	

Usia

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	15-25 tahun	2	6.7	6.7	6.7
	26-35 tahun	12	40.0	40.0	46.7
	36-45 tahun	10	33.3	33.3	80.0
	46-55 tahun	4	13.3	13.3	93.3
	56-65 tahun	2	6.7	6.7	100.0
	Total	30	100.0	100.0	

jenis obat

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	kombinasi	15	50.0	50.0	50.0
	tunggal	15	50.0	50.0	100.0
	Total	30	100.0	100.0	

Jenis Kelamin

Case Processing Summary						
Cases						
		Valid		Missing		Total
		N	Percent	N	Percent	N
JK * antipsikotik		30	100.0%	0	0.0%	30

JK * antipsikotik Crosstabulation					
			antipsikotik		Total
			Tunggal (Risperidon)	Kombinasi (Klozapin)	
JK	Laki-Laki	Count	7	11	18
		% within JK	38.9%	61.1%	100.0%
		% within antipsikotik	46.7%	73.3%	60.0%
		% of Total	23.3%	36.7%	60.0%
	Perempuan	Count	8	4	12
		% within JK	66.7%	33.3%	100.0%
		% within antipsikotik	53.3%	26.7%	40.0%
		% of Total	26.7%	13.3%	40.0%
Total		Count	15	15	30
		% within JK	50.0%	50.0%	100.0%
		% within antipsikotik	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	50.0%	50.0%	100.0%

Usia

Usia * Antipsikotik Crosstabulation					
			Antipsikotik		Total
			Tunggal (Risperidon)	Kombinasi (Risperidon+Clozapin)	
Usia	15-25 Tahun	Count	2	0	2
		% within Usia	100.0%	0.0%	100.0%
		% within Antipsikotik	13.3%	0.0%	6.7%
		% of Total	6.7%	0.0%	6.7%
	26-35 Tahun	Count	7	5	12
		% within Usia	58.3%	41.7%	100.0%
		% within Antipsikotik	46.7%	33.3%	40.0%
		% of Total	23.3%	16.7%	40.0%
	36-45 Tahun	Count	4	6	10
		% within Usia	40.0%	60.0%	100.0%
		% within Antipsikotik	26.7%	40.0%	33.3%
		% of Total	13.3%	20.0%	33.3%
	46-55 Tahun	Count	1	3	4
		% within Usia	25.0%	75.0%	100.0%
		% within Antipsikotik	6.7%	20.0%	13.3%
		% of Total	3.3%	10.0%	13.3%
	56-65 Tahun	Count	1	1	2
		% within Usia	50.0%	50.0%	100.0%
		% within Antipsikotik	6.7%	6.7%	6.7%
		% of Total	3.3%	3.3%	6.7%
Total		Count	15	15	30
		% within Usia	50.0%	50.0%	100.0%
		% within Antipsikotik	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	50.0%	50.0%	100.0%

Case Processing Summary

	Valid		Cases Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
	Risperidon	15	100.0%	0	0.0%	15
Risperidon+Clozapin	15	100.0%	0	0.0%	15	100.0%

Descriptives

		Statistic	Std. Error	
Risperidon	Mean	182.7333	8.15532	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	165.2419	
		Upper Bound	200.2248	
	5% Trimmed Mean	185.3704		
	Median	190.0000		
	Variance	997.638		
	Std. Deviation	31.58541		
	Minimum	108.00		
	Maximum	210.00		
	Range	102.00		
	Interquartile Range	37.00		
	Skewness	-1.556	.580	
	Kurtosis	1.752	1.121	
Risperidon+Clozapin	Mean	297.7333	9.60231	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	277.1384	
		Upper Bound	318.3282	
	5% Trimmed Mean	296.3704		
	Median	287.0000		
	Variance	1383.067		
	Std. Deviation	37.18960		
	Minimum	245.00		
	Maximum	375.00		
	Range	130.00		
	Interquartile Range	67.00		
	Skewness	.598	.580	
	Kurtosis	-.390	1.121	

Uji Normalitas Shapiro-Wilk

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Risperidon	.220	15	.048	.796	15	.003
Risperidon+Clozapin	.193	15	.138	.944	15	.440

a. Lilliefors Significance Correction

Uji Mann-Whitney

Ranks

	Jenis Obat	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kolestrol	Kombinasi	15	23.00	345.00
	Tunggal	15	8.00	120.00
	Total	30		

Test Statistics^a

	Kolestrol
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	120.000
Z	-4.667
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.000 ^b

a. Grouping Variable: Jenis Obat

b. Not corrected for ties.

Lampiran 7. Artikel Publikasi

PERBANDINGAN PENGGUNAAN ANTIPSIKOTIK ATIPIKAL TUNGGAL DAN KOMBINASI TERHADAP KADAR KOLESTEROL PADA PASIEN SKIZOFRENIA

Tarisa Anandasmara¹⁾, Isra Thristy²⁾

¹Faculty of Medicine, Muhammadiyah University of Sumatera Utara

²Departement of Biokimia, Muhammadiyah University of Sumatera Utara

Corresponding Author : Isra Thristy

Muhammadiyah University of Sumatera Utara

Tarisaanandasmara57@gmail.com¹⁾, Israthristy@umsu.ac.id²⁾

ABSTRACT

Introduction : Schizophrenia is a psychiatric disease that causes the most psychological and social problems. This disease requires antipsychotic therapy for a long time, so it is very possible in the treatment process to find problems in the use of antipsychotics, one of which is an increase in total cholesterol levels. **Objective:** This study aims to determine differences in total cholesterol levels in schizophrenia patients who use single and combination atypical antipsychotics at RSU. Madani Medan. **Methods:** The research design used is descriptive analytic with a cross-sectional study. The sample used in this study amounted to 30 samples. Samples were taken using a single atypical antipsychotic as many as 15 people and 15 people using a combination atypical antipsychotic. Then the sample is checked at UPT. The Regional Health Laboratory (KESDA) uses the CHOD-PAP (Cholesterol Oxidase-Peroxidase Aminoantipyrin) method with a photometer. Then the data is processed with the SPSS program. **Results:** From 30 samples used, it was found that 15 samples using a combination atypical antipsychotic experienced an increase in cholesterol levels (50%) and 15 samples using a single atypical antipsychotic did not experience an increase in cholesterol levels (50%). **Conclusion:** Based on the results of this study, it can be concluded that there is difference in cholesterol levels in the use of single and combined atypical antipsychotics in schizophrenic patients as evidenced the p-value obtained, which is 0.000 ($p < 0.05$).

Keywords : Antipsychotic drugs, schizophrenia, cholesterol

PENDAHULUAN

Skizofrenia adalah gangguan neuropsikiatri parah dengan gejala yang menetap sepanjang hidup dewasa pada sebagian besar pasien yang terkena.¹ Skizofrenia ditandai dengan adanya gangguan dalam

pikiran, emosi dan perilaku serta adanya berbagai pikiran yang tidak berhubung secara logis. Pasien akan cenderung memiliki persepsi dan perhatian yang keliru, dan gejala seperti delusi, depresi, halusinasi,

dan lainnya.² Berdasarkan fenomena yang terjadi mengenai skizofrenia atau orang dengan gangguan jiwa mereka akan cenderung menarik diri dari orang lain dan kenyataan, sering sekali masuk ke dalam kehidupan fantasi yang mereka ciptakan. Gangguan mental yang dialami penderita skizofrenia bersifat menyimpang akibat adanya beban berat yang tidak dapat diatasi oleh pasien.³

Skizofrenia merupakan salah satu penyakit penyumbang terbanyak untuk masalah kesehatan jiwa. Data *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2017 menunjukkan bahwa prevelensi skizofrenia berjumlah lebih dari 20 juta orang diseluruh dunia.⁴ Sementara itu prevalensi skizofrenia di Indonesia berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018 menunjukkan sebanyak 6,7% per 1000 rumah tangga. Artinya, dari 1.000 rumah tangga terdapat 6,7% rumah tangga yang mengidap skizofrenia. Prevalensi tertinggi pengidap skizofrenia di Indonesia terdapat di kota Bali dan DI Yogyakarta dengan masing-masing

11,1% dan 10,4% per 1.000 rumah tangga yang mengidap skizofrenia. Skizofrenia merupakan masalah kesehatan yang dialami hampir di seluruh dunia, dan memerlukan perhatian terutama dalam menjalani kehidupan sehari-hari.⁵ Tingginya angka prevelensi skizofrenia maka dibutuhkan manajemen terapi yang sesuai untuk pasien skizofrenia. Intervensi farmakologis dalam perawatan skizofrenia adalah antipsikotik, yang terdiri dari 2 golongan yaitu antipsikotik golongan pertama (tipikal) dan antipsikotik golongan kedua (atipikal). Pada pengobatan skizofrenia terdapat dua pola pengobatan yaitu pengobatan tunggal dan kombinasi.⁶ Penggunaan kombinasi antipsikotik digunakan dalam keadaan tertentu, salah satunya sebagai upaya dari psikiater untuk merawat pasien yang parah seperti pada skizofrenia tipe residual, untuk mengurangi gejala positif dan negatif, mengurangi jumlah total obat dan efek samping ekstrapiramidal. Studi lain mengatakan bahwa kombinasi antipsikotik direkomendasikan kepada pasien yang gagal dengan

pemberian antipsikotik monoterapi.⁶

Salah satu kombinasi antipsikotik yang sering digunakan adalah kombinasi clozapin-risperidon.⁷ Kombinasi clozapin-risperidon efektif digunakan karena clozapin memiliki kemampuan dalam menangani gejala skizofrenia sebesar 16% sampai 68% sedangkan risperidon 63% sampai 89%, sehingga dengan penambahan risperidon diharapkan mampu meningkatkan respon pasien. Kombinasi ini efektif dalam mengobati pasien tetapi juga memiliki resiko besar terhadap efek samping yang ditimbulkan.⁸ Beberapa penelitian terbaru menyatakan bahwa berbagai efek samping muncul akibat penggunaan obat antipsikotik, salah satunya adalah peningkatan kadar kolesterol.⁹

Risperidon adalah jenis antipsikotik atipikal yang bekerja sebagai antagonis serotonin-dopamin, juga berikatan pada reseptor α -1 adrenergik dan α -2 adrenergik. Beberapa agen antipsikotik atipikal memiliki

kemampuan dalam menyebabkan kenaikan berat badan dan perubahan metabolisme lemak pasien. Pada penelitian sebelumnya telah dilaporkan bahwa pasien yang sudah menerima dosis standar obat antipsikotik atipikal telah terbukti mengalami kenaikan berat badan. Hal ini menyebabkan peningkatan risiko pasien terkena hiperkolesterol dan obesitas.¹⁰

Clozapin adalah antipsikotik atipikal yang mempunyai efikasi besar namun juga memberikan efek samping yang besar dibandingkan antipsikotik atipikal lain. Clozapin menyebabkan terjadinya perubahan metabolisme pada pasien sehingga dapat meningkatkan kadar kolesterol dan dapat menyebabkan sindrom metabolik, laporan terkait adanya perubahan metabolisme pasien sesudah penggunaan antipsikotik menjadi data penting untuk ditindaklanjuti, dan meningkatkan pengawasan pada pasien.¹¹

Pada studi yang dilakukan oleh Huang dkk. terhadap 97 orang dengan skizofrenia fase akut yang diamati selama 3 minggu,

mendapatkan pengobatan clozapin didapati peningkatan kadar serum kolesterol total dengan selisih rerata $4,3 \pm 28,0$ mg/dl namun tidak dijumpai perbedaan yang bermakna ($p=0,521$), sedangkan pada pasien yang mendapatkan pengobatan risperidon, diperoleh hasil peningkatan kadar kolesterol total dengan rerata $12,7 \pm 26,4$ mg/dl terdapat perbedaan bermakna $p=0,032$.¹² Selain itu pada studi Roohafza dkk. terhadap 128 pasien dengan skizofrenia yang diamati selama 1 tahun, pada studi ini pasien di bagi menjadi dua kelompok, satu kelompok mendapatkan jenis obat anti psikotik atipikal dan satu 3 kelompok lain mendapatkan obat anti psikotik konvensional, terdapat perbedaan yang signifikan terhadap dua kelompok, kadar kolesterol total pada kelompok yang mendapatkan pengobatan anti psikotik konvensional dengan nilai rerata sebesar $249,75 \pm 34,44$ mg/dl pada kelompok yang mendapatkan antipsikotik atipikal dengan nilai rerata sebesar $214,25 \pm 50,32$ mg/dl, terdapat perbedaan yg signifikan dengan nilai $p < 0,001$.¹³

Pilihan pengobatan terbaik saat ini untuk skizofrenia adalah penggunaan jangka panjang obat antipsikotik. Namun saat ini telah banyak di dokumentasikan bahwa penggunaan jangka panjang obat antipsikotik dapat menginduksi gejala-gejala metabolik, seperti peningkatan berat badan, intoleransi glukosa, glukosa darah, dan profil lipid darah yang tidak sehat, yang erat hubungannya dengan penyakit kardiovaskular dan diabetes.¹⁴ Efek samping ini menempatkan pasien pada risiko kondisi medis yang serius dan alasan ketidakpatuhan pasien selama masa pengobatan. Psikiater perlu memahami risiko-risiko ini, memantau parameter metabolik pada pasien yang diobati dengan obat antipsikotik, dan mengetahui apa yang harus dilakukan ketika pasien mengalami gejala metabolik abnormal selama dalam masa pengobatan.¹⁵ Adanya efek samping metabolik terutama peningkatan kadar kolesterol pada penggunaan antipsikotik pada pasien skizofrenia memerlukan perhatian yang serius, oleh karena itu, diperlukan suatu pemantauan untuk membandingkan

kadar kolesterol total pada pasien skizofrenia yang mengonsumsi antipsikotik atipikal tunggal dan kombinasi. Oleh karena itu peneliti tertarik untuk melakukan penelitian bagaimana ”Perbandingan penggunaan antipsikotik atipikal tunggal dan kombinasi terhadap kadar kolesterol pada pasien skizofrenia”.

METODE PENELITIAN

Jenis dari penelitian ini adalah deskriptif analitik dengan menggunakan desain *cross sectional* yang pengambilan datanya hanya diambil satu kali pengambilan untuk menganalisis pengaruh penggunaan antipsikotik terhadap kadar kolesterol pada pasien skizofrenia.

Penelitian ini akan dilakukan pada bulan Juli 2021 hingga bulan Agustus 2021. Penelitian ini akan dilaksanakan di RSUD Madani Medan, Sumatera Utara yang beralamat di Jl. Arief Rahman Hakim No. 168, Sukaramai I, Kec. Medan Area, Kota Medan, Sumatera Utara.

Teknik Pengumpulan data kadar kolesterol pada pasien skizofrenia dilakukan dengan menggunakan alat

fotometer dengan metode CHOD-PAP (*Cholesterol Oxidase-Peroxidase Aminoantypirin*) yang dilakukan dengan pengambilan darah vena pada responden.

Dengan prosedur penelitian sebagai berikut :

1. Siapkan alat-alat yang diperlukan
2. Yakinkan pasien serta arahkan pada posisi yang nyaman
3. Pilih vena yang akan ditusuk lalu lakukan pembendungan dengan menggunakan tourniquet 3-5 cm dari lipatan siku. Jika perlu suruh pasien untuk mengepalkan tangan agar vena lebih menonjol
4. Bersihkan daerah kulit yang akan dilakukan penusukan menggunakan kapas alcohol 70% secara melingkar, biarkan kering diudara
5. Tusuk vena dengan sudut 15-30 derajat antara jarum dan kulit
6. Lepaskan tourniquet ketika darah mulai mengalir kedalam tabung
7. Arahkan pasien untuk membuka kepala tangan secara perlahan
8. Jika volume darah sudah memenuhi untuk bahan pemeriksaan, letakkan kapas kering diatas tusukan tanpa

memberikan tekanan

9. Lepaskan jarum dari lokasi tusukan dan berikan tekanan kapas kering pada daerah bekas tusukan hingga darah berhenti mengalir
10. Masukkan darah tadi kedalam tabung, bila menggunakan antikoagulan segera campur perlahan-lahan
11. Tempelkan plaster pada luka tusukan dan label tabung dengan informasi yang benar.

ANALISA DATA

Sebelum dilakukan analisis data akan dilakukan uji normalitas data. Karena jumlah sampel yang digunakan kurang dari 50 maka digunakan uji normalitas Shapiro-Wilk. Apabila data penelitian berdistribusi normal maka akan dianalisis menggunakan uji t tidak berpasangan, dan apabila data tidak berdistribusi normal maka akan dilakukan uji Mann-Whitney.

HASIL PENELITIAN

Tabel 4.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Data Pasien	Frekuensi (n)	Presentase (%)
Jenis kelamin		
Laki- Laki	18	60 %
Perempuan	12	40%
Usia		
15-25 Tahun	2	6.7%
26-35 Tahun	12	40%
36-45 Tahun	10	33.3%
46-55 Tahun	4	13.3%
56-65 Tahun	2	6.7%
Jenis Obat		
Tunggal	15	50%
Kombinasi	15	50%
Total	30	100%

Dari tabel 4.1 dapat dilihat bahwa demografi pasien skizofrenia yang ada di RSUD. Madani, didapati jenis kelamin laki-laki lebih banyak dengan jumlah 18 orang (60%) dan perempuan berjumlah 12 orang (40%). Berdasarkan rentang usia, kelompok usia 26-35 tahun dan 36-45 tahun lebih banyak yang berobat dengan jumlah masing-masing 12 orang (40%) dan 10 orang (33.3%), dan rentang usia yang sedikit yaitu pada usia 15-25 tahun berjumlah 2 orang (6.7%) dan rentang usia 56-65 tahun (6.7%). Berdasarkan pemakaian obat kombinasi berjumlah

15 orang (50%), dan tunggal berjumlah 15 orang (50%).

Tabel 4.2 Karakteristik Subjek Penelitian yang Menggunakan Antipsikotik Tunggal dan Kombinasi Berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	Antipsikotik				Total
	Tunggal (Risperidon)		Kombinasi (Risperidon+Clozapin)		
	N	%	N	%	
Laki-Laki	7	23.3	11	36.7	60.0
Perempuan	8	26.7	4	13.3	40.0
Total	15	50.0	15	50.0	100

Berdasarkan hasil tabel 4.2 diatas jenis kelamin laki-laki yang menggunakan antipsikotik tunggal (risperidon) sebanyak 7 orang (23.3%) dan antipsikotik kombinasi sebanyak 11 orang (36.7%). Sedangkan jenis kelamin perempuan yang menggunakan antipsikotik tunggal sebanyak 8 orang (26.7%) dan antipsikotik kombinasi sebanyak 4 orang (13.3%).

Tabel 4.3 Karakteristik Kadar Kolesterol Berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	N	Presentase (%)	Kadar Kolesterol			
			Tunggal Tertinggi (mg/dl)	Tunggal Terendah (mg/dl)	Kombinasi Tertinggi (mg/dl)	Kombinasi Terendah (mg/dl)
Laki-laki	18	60%	262	176	375	267
Perempuan	12	40%	210	119	306	252

Berdasarkan hasil tabel 4.3 diatas jenis kelamin laki-laki yang menggunakan antipsikotik tunggal dengan kadar kolesterol tertinggi adalah 262 mg/ml dan terendah dengan nilai 176 mg/dl, sedangkan antipsikotik kombinasi nilai tertinggi adalah 375 mg/dl, nilai terendah 267 mg/dl. Pada jenis kelamin perempuan yang menggunakan antipsikotik kombinasi dengan kadar kolesterol tertinggi adalah 210 mg/dl, dan terendah dengan nilai 119 mg/dl, sedangkan antipsikotik kombinasi nilai tertinggi adalah 306 mg/dl, nilai terendah 252 mg/dl.

Tabel 4.4 Karakteristik Subjek Penelitian yang Menggunakan Antipsikotik Tunggal dan Kombinasi Berdasarkan Usia

Usia	Antipsikotik				Total	
	Tunggal (Risperidon)		Kombinasi (Risperidon + Clozapin)			
	N	%	N	%	N	%
15-25 Tahun	0	0.0	2	6.7	2	6.7
26-35 Tahun	7	23.3	5	16.7	12	40.0
36-45 Tahun	4	13.3	6	20.0	10	33.3
46-55 Tahun	1	3.3	3	10.0	4	13.3
56-65 Tahun	1	3.3	1	3.3	2	6.7
Total	15	50.0	15	50.0	30	100

Berdasarkan hasil tabel diatas didapatkan usia 15-25 tahun dengan antipsikotik kombinasi sebanyak 2 orang (6.7%) , usia 26-35 tahun dengan antipsikotik tunggal sebanyak 7 orang (23.3%) dan antipsikotik kombinasi sebanyak 5 orang (16.7%), usia 36-45 tahun dengan antipsikotik tunggal sebanyak 4 orang (13.3%) dan antipsikotik kombinasi sebanyak 6 orang (20%), usia 46-55 tahun dengan antipsikotik tunggal sebanyak 1 orang (3.3%) dan antipsikotik kombinasi sebanyak 3 orang (10%) dan usia 56-65 tahun dengan antipsikotik tunggal sebanyak 1 orang (3.3%) dan antipsikotik kombinasi sebanyak 1 orang (3.3%).

Tabel 4.5 Karakteristik Kadar Kolesterol Berdasarkan Usia

Usia	N	%	Kadar Kolesterol			
			Antipsikotik Tunggal		Antipsikotik Kombinasi	
			Tertinggi	Terendah	Tertinggi	Terendah
15-25 Tahun	2	6.7	-	-	287	276
26-35 Tahun	12	40.0	262	119	341	267
36-45 Tahun	10	33.3	202	170	340	252
46-55 Tahun	4	13.3	189	165	284	280
56-65 Tahun	2	6.7	198	198	280	280
Total	30	100%				

Berdasarkan hasil tabel diatas didapatkan usia 15-25 tahun kadar kolesterol dengan antipsikotik kombinasi tertinggi sebesar 287 mg/dl, dan terendah yaitu 276 mg/dl. Usia 26-35 tahun kadar kolesterol dengan antipsikotik tunggal tertinggi sebesar 262 mg/dl, dan terendah yaitu 119 mg/dl sedangkan kombinasi tertinggi sebesar 341 mg/dl, dan terendah adalah 267 mg/dl. Pada kelompok usia 36-45 tahun kadar kolesterol dengan antipsikotik tunggal tertinggi sebesar 202 mg/dl, dan terendah yaitu 170 mg/dl sedangkan kombinasi tertinggi sebesar 340 mg/dl, dan terendah adalah 252 mg/dl. Pada kelompok usia 46-55 tahun kadar kolesterol dengan antipsikotik tunggal tertinggi sebesar 189 mg/dl, dan terendah yaitu 165 mg/dl sedangkan kombinasi tertinggi sebesar 284

mg/dl, dan terendah adalah 280 mg/dl. Pada kelompok usia 56-65 tahun kadar kolesterol dengan antipsikotik tunggal tertinggi sebesar 198 mg/dl, dan terendah yaitu 198 mg/dl sedangkan kombinasi tertinggi sebesar 280 mg/dl, dan terendah adalah 280 mg/dl.

Tabel 4.6 Nilai Kadar Kolesterol Total Responden yang Menggunakan Antipsikotik Tunggal dan Kombinasi

Jenis Obat	N	Presentase (%)	Tertinggi (mg/dl)	Terendah (mg/dl)	Rerata (mg/dl)	Std Devia
Tunggal	15	50%	210	108	193	31.58
Kombinasi	15	50%	375	245	299.7	37.18

Berdasarkan tabel diatas dapat dilihat bahwa nilai tertinggi pada obat antipsikotik tunggal adalah 210 mg/ml, dan nilai tertinggi pada antipsikotik kombinasi sebesar 375 mg/ml. Sedangkan nilai terendah pada obat antipsikotik tunggal sebesar 108 mg/dl, dan nilai terendah pada antipsikotik kombinasi adalah 245 mg/ml. Dengan nilai rata-rata antipsikotik tunggal sebesar 193 mg/dl, dan nilai rata-rata pada antipsikotik kombinasi adalah 299.7 mg/ml.

PEMBAHASAN

Dari penelitian ini didapatkan hasil bahwa terdapat perbandingan penggunaan antipsikotik atipikal tunggal dan kombinasi terhadap kadar kolesterol pada pasien skizofrenia dengan nilai tertinggi obat antipsikotik kombinasi sebesar 375 mg/dl, dengan rata-rata berjumlah 299.7 mg/dl. Sedangkan nilai terendah pada obat antipsikotik tunggal sebesar 108 mg/dl. Dengan rata-rata berjumlah 193 mg/dl.

Pada penelitian ini dijumpai perbedaan yang bermakna antara pemakaian obat antipsikotik tunggal dan kombinasi pada pasien skizofrenia dengan nilai $p=0.000$ ($p<0.05$). Pada penelitian ini dijumpai peningkatan kadar kolesterol total pada antipsikotik atipikal kombinasi dibandingkan dengan antipsikotik atipikal tunggal, hal ini karena mekanisme antipsikotik atipikal risperidon bekerja sebagai antagonis α_1 adrenergik dengan cara memblokir reseptor α_1 adrenergik yang dapat menyebabkan sedasi sehingga terjadi penurunan aktivitas fisik sehingga dapat meningkatkan kadar kolesterol

total.¹⁰ Sementara clozapin merupakan reseptor antagonis 5HT_{2A} yang dapat meningkatkan neuropeptide Y pada hipotalamus yang dapat meningkatkan nafsu makan dan memicu peningkatan kadar kolesterol total. Peningkatan kadar kolesterol juga dipengaruhi oleh beberapa faktor risiko, seperti jenis kelamin, umur, dan gaya hidup. Efek samping yang terjadi juga dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain perbedaan individu dalam mentoleransi efek samping dari setiap obat, semakin banyak kombinasi yang digunakan maka semakin besar pula kemungkinan terjadinya resiko efek samping, efek samping yang terjadi berdasarkan kekuatan afinitas pada setiap reseptor yang diduduki dari masing-masing obat yang dikombinasikan.¹¹

Pada penelitian ini terjadi peningkatan kadar kolesterol total pada penggunaan antipsikotik atipikal kombinasi (risperidon dan clozapin) yang disebabkan oleh adanya interaksi reseptor serotonin 5-HT₂, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₆, dan reseptor histamin H₁, reseptor GABA_{A1}, dan

benzodiazepine binding site yang menyebabkan terjadinya gangguan metabolik, dan kemungkinan mekanisme molekuler dari pemakaian antipsikotik menginduksi terjadinya disregulasi asupan makanan dan peningkatan berat badan.²⁶ Blokade terhadap reseptor dopamin D₂ dan D₃ merupakan mekanisme potensial yang lain terhadap pengaruh berat badan yang diinduksi antipsikotik, misalnya blokade reseptor D₂ mempunyai efek yang kuat terhadap perilaku makan. Berkaitan dengan antipsikotik, perubahan dalam metabolisme lipid kemungkinan terkait dengan struktur tiga cincin derivat dibenzodiazepin (clozapin, quetiapin, dan olanzapin) memunculkan suatu ruang konfigurasi yang mirip dengan inti fenotiazin, juga terlibat dalam efek samping pada metabolisme lipid.²⁶ Kombinasi antipsikotik yang paling banyak digunakan adalah kombinasi risperidon – clozapin. Kombinasi kedua obat ini efektif digunakan pada pasien yang resisten karena clozapin memiliki kemampuan menduduki reseptor D₂ (16% sampai 68%) sedangkan risperidon (63%

sampai 89%), sehingga dengan penambahan risperidon diharapkan mampu meningkatkan respon pasien terhadap clozapin. Dosis anjuran penggunaan clozapin yaitu 150 – 600 mg/hari. Pada penelitian ini clozapin yang paling banyak digunakan dengan dosis 25 - 50 mg/hari. Dosis anjuran penggunaan risperidon yaitu 2 – 8 mg/hari. Pada penelitian ini risperidon yang paling banyak digunakan dengan dosis 4 mg/hari.²⁷ Penggunaan kombinasi clozapin efektif digunakan pada pasien skizofrenia yang tidak respon dengan penggunaan risperidon tetapi clozapine juga memiliki efek meningkatkan berat badan dan kadar kolesterol total yang besar. Data dari beberapa kepustakaan menunjukkan bahwa 13-85 % dari pasien yang diobati dengan clozapin mengalami peningkatan berat badan dan peningkatan kadar kolesterol total. Dari penelitian tersebut ditemukan bahwa kejadian kumulatif dari semua pasien mencapai 20% kelebihan berat badan dan kadar kolesterol.²⁸ Pasien yang mendapat pengobatan clozapin umumnya mengeluh bahwa mereka memiliki ketidakmampuan

untuk mengendalikan nafsu makan mereka bahkan setelah makan makanan lengkap. Sinyal kenyang muncul dalam berbagai bidang, termasuk saluran penciuman dan gustatori, esophagus, perut, hati, dan usus, dan diproses di hipotalamus, yang memberikan kontribusi untuk peraturan dan pemeliharaan berat tubuh masing-masing individu. Oleh karena itu, antipsikotik dapat mengganggu pengolahan kenyang di hipotalamus dengan mengikat reseptor terlibat dalam berat badan dan regulasi kenyang. Pada pasien yang mendapatkan pengobatan clozapine mengalami peningkatan berat badan dan kadar kolesterol yang signifikan hal ini karena clozapin bekerja pada reseptor D2 dan D1 secara lemah namun sebagai noradrenolitik, antikolinergik, antihistamin dan inhibisi reaksi aorosol yang kuat.²⁸

Pada studi sebelumnya, ditemukan bukti bahwa antipsikotik atipikal mempengaruhi lipid perifer ditemukan bahwa gangguan skizofrenia berhubungan dengan kerusakan utama pada *polyunsaturated fatty acid* (PUFA)

yang merupakan komposisi kelas lipid *phospatidhylethanolamine* (PE) dan *phospatidhylcholine* (PC). Sebagai tambahan sintesis PE menurun pada skizofrenia, juga ditemukan dengan pengobatan antipsikotik secara parsial membalikkan defisit pada konsentrasi PE.²⁹ Beberapa data genetik juga menunjukkan peranan *G-Protein signaling*, *leptin signaling*, dan aktifitas reseptor leptin, *promelanin- concentrating hormone signaling* dan aktivitas reseptor kanabinoid terhadap obat-obat antipsikotik yang menginduksi berat badan. Beberapa studi juga menunjukkan bahwa obat antipsikotik berhubungan dengan disregulasi dari metabolisme lipid hepatic yang merupakan hasil dari hambatan aktivitas dari *AMP-activated protein kinase*.²⁹

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dijalankan oleh Makeen, dkk. yang membandingkan kadar kolesterol total antara kelompok yang mendapat antipsikotik atipikal kombinasi dengan kelompok tunggal, melaporkan rerata dan

simpangan baku pada kelompok yang mendapat pengobatan antipsikotik atipikal kombinasi, salah satunya adalah risperidon dengan rerata dan simpangan baku berjumlah $45,0 \pm 13,3$, pada penelitian ini secara statistik dijumpai perbedaan yang bermakna pada kadar kolesterol antara kelompok yang mendapatkan antipsikotik atipikal kombinasi, yaitu terjadi peningkatan kadar kolestreol total dibandingkan dengan kelompok yang mendapat antipiskotik atipikal tunggal dan dengan nilai $p < 0,001$.³⁰

Pada studi yang dilakukan oleh Roohafza, dkk. yang menilai perbedaan kadar kolesterol total pada kelompok yang mendapatkan antipsikotik tipikal dan atipikal salah satunya adalah risperidon melaporkan bahwa terdapat kadar kolesterol total yang tinggi pada kelompok yang mendapatkan antipsikotik atipikal dibandingkan antipsikotik tipikal, dimana rerata dan simpangan baku pada kelompok antipsikotik tipikal $131,93 \pm 36,81$ dan kelompok antipsikotik atipikial 149.96 ± 24.21 , dengan uji statistik didapatkan perbedaan yang

bermakna dengan nilai $p < 0,001$.³¹

Temuan dalam penelitian ini juga mirip dengan temuan Omamurhomu, dkk. yang menemukan perubahan signifikan pada profil lipid (peningkatan TC, TG, LDL, dan kolesterol total) pada akhir 12 minggu antara kasus tetapi tidak ada perubahan signifikan diantara kontrol. Temuan ini mirip dengan penelitian di Amerika oleh Wirshing, dkk. Yang membandingkan efek antipsikotik atipikal clozapin, risperidon, quetiapin dan olanzapin dengan antipsikotik tipikal yaitu haloperidol dan fluphenazin pada glukosa dan profil lipid. Pada 212 pasien ditinjau 2,5 tahun sebelum dan setelah memulai pengobatan antipsikotik. Kelompok antipsikotik atipikal mengalami peningkatan profil lipid yang signifikan.³²

Pada penelitian ini dapat diketahui bahwa pasien skizofrenia laki-laki lebih banyak daripada pasien skizofrenia perempuan. Hal ini disesuaikan dengan penelitian yang dilakukan oleh Jeffrey yang menunjukkan bahwa laki-laki cenderung memiliki prevalensi yang

lebih tinggi untuk mengalami skizofrenia daripada perempuan dengan usia kemunculan gejala terjadi paling banyak antara usia 25 sampai pertengahan 30 tahun. Prognosis pada laki-laki lebih buruk dibandingkan pada penderita perempuan, dikarenakan adanya pengaruh antidopaminergik estrogen yang dimiliki oleh perempuan. Estrogen memiliki efek pada aktivitas dopamin di nukleus akumben dengan cara menghambat pelepasan dopamin. Peningkatan jumlah reseptor dopamin di nukleus kaudatus, akumben, dan putamen merupakan etiologi terjadinya skizofrenia.³³ Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Kaplan, didapatkan bahwa perempuan memiliki fungsi sosial yang baik jika dibandingkan dengan laki-laki, sehingga menyebabkan laki-laki cenderung lebih mudah mengalami skizofrenia.³⁴

Sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Long Jiang, dkk. presentase laki-laki lebih tinggi daripada wanita, dan penelitian tersebut juga sejalan dengan penelitian Seng Esmond, dkk. yang

menyatakan pria sebanyak 87% lebih tinggi daripada perempuan (13%).³⁵ Tetapi penelitian lain yang dilakukan oleh Omamurhomu, dkk. menunjukkan karakteristik jenis kelamin perempuan menempati presentase sedikit lebih tinggi daripada laki-laki. Sebesar 55% untuk perempuan dan 45% untuk laki-laki.³²

Pada penelitian ini kelompok usia terbanyak yang mengalami skizofrenia adalah usia 26-35 tahun dan 36-45 tahun. Berdasarkan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Jeffrey, onset kejadian skizofrenia umumnya terjadi pada usia remaja, skizofrenia biasanya terdiagnosa pada masa remaja akhir (17-25 tahun) atau dewasa awal (26-35 tahun). Skizofrenia jarang terjadi pada masa kanak-kanak. Gangguan ini umumnya terjadi pada akhir masa remaja atau awal usia 20 tahun-an pada masa dimana otak sudah mencapai kematangan yang penuh.³² Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kelompok usia didapatkan usia 26-35 tahun dan 36-45 tahun merupakan jumlah terbanyak pada pasien skizofrenia yang mendapatkan

terapi antipsikotik tunggal dan kombinasi di RSUD. Madani. Hasil penelitian ini sesuai dengan teori yang disampaikan oleh Kaplan, bahwa 90% pasien dalam pengobatan skizofrenia adalah antara usia 15-55 tahun.³⁴

Pada penelitian yang dilakukan oleh Omamurhomu, dkk. terdapat beberapa rentang usia pada insidensi skizofrenia. Dengan insidensi paling banyak adalah pada usia 23-17 tahun yaitu sebesar 31,6% dan diikuti dengan usia 18-22 tahun sebanyak 26,7% dan usia 28-32 tahun sebesar 26,7%.³¹ Pada penelitian yang dilakukan oleh Long Jiang, dkk. pada tahun 2020 juga menyebutkan rentang umur 26-48 tahun sebesar 38,3%. Yang artinya usia tua bukanlah penentu seseorang lebih mudah terkena skizofrenia dan masih terdapat peningkatan kadar kolesterol pada pasien skizofrenia yang mendapat terapi obat antipsikotik pada usia <60 tahun.³⁵

Adanya efek samping metabolik yang terjadi terutama peningkatan kadar kolesterol pada pasien skizofrenia yang mendapat terapi kombinasi risperidon dan clozapin

harus mendapat perhatian yang serius. Pada pasien yang tidak memerlukan indikasi penggunaan antipsikotik kombinasi sebaiknya gunakan penyesuaian dosis antipsikotik tunggal efektif yang direkomendasikan oleh psikiater, dan untuk pasien yang menggunakan antipsikotik kombinasi dengan clozapin harus mempertimbangkan efek samping peningkatan kadar kolestrol yang dapat terjadi, dengan memperhatikan gaya hidup dan pola perilaku (seperti merokok, aktifitas fisik, olahraga, kebiasaan minum minuman beralkohol) dan diet yang dikonsumsi harus seimbang.³⁶

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, maka dapat diambil beberapa kesimpulan, yaitu:

1. Terdapat peningkatan kadar kolesterol total pada pemakaian antipsikotik atipikal kombinasi yaitu risperidon dan clozapin dibandingkan dengan antipsikotik atipikal tunggal yaitu risperiodon.
2. Ditemukan lebih banyak pasien

skizofrenia yang berobat rawat jalan di RSUD. Madani berjenis kelamin laki-laki yaitu 18 orang (60%) dari 30 responden.

3. Ditemukan lebih banyak pasien skizofrenia yang dijumpai di RSUD. Madani dengan usia 26-35 tahun yaitu 12 orang (40%) dan usia 36-45 tahun yaitu 10 orang (33.3%) dari 30 responden.
4. Ditemukan rerata kadar kolesterol total pasien skizofrenia di RSUD. Madani yang memakai obat antipsikotik tunggal sebesar 193 mg/dl dan kombinasi sebesar 299.7 mg/dl.

SARAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, hal-hal yang dapat disarankan adalah :

1. Diharapkan penelitian ini dapat menjadi perhatian pada penelitian selanjutnya dengan menggunakan variabel yang lebih luas, seperti membandingkan atipikal dan tipikal, profil lipid (tidak hanya kolesterol total).
2. Diharapkan pada penelitian selanjutnya untuk melakukan observasi kadar kolesterol total

pasien skizofrenia sebelum dan sesudah dilakukan pengobatan antipsikotik (2 kali pengambilan sampel).

3. Diharapkan pada penelitian selanjutnya untuk memperbanyak jumlah sampel untuk menghindari bias penelitian.
4. Diharapkan penelitian ini dapat menjadi masukan bagi para klinis agar mempertimbangkan penggunaan antipsikotik atipikal kombinasi (clozapin) dan memperhatikan efek samping dari tersebut, juga harus memberikan edukasi kepada pasien yang menggunakan antipsikotik atipikal kombinasi (baik itu efek sampingnya dan juga pencegahannya).

REFERENSI

1. Popovic D, Schmitt A, Kaurani L, et al. Childhood Trauma in Schizophrenia: Current Findings and Research Perspectives. *Front Neurosci.* 2019;13:1-14.
2. Wu Y, Kang R, Yan Y, et al. Epidemiology of schizophrenia and risk factors of schizophrenia-associated aggression from 2011 to 2015. *J Int Med Res.* 2018;46(10):4039-4049.
3. Koshley V, Kumar Halwai A, Hishikar R, Maheshwari B, Joshi U. Study of serum glucose and cholesterol level in schizophrenic patient's before and after treatment of olanzapine, risperidone and haloperidol. *Indian J Pharm Pharmacol.* 2020;5(3):146-152.
4. (World Health Organization (2017). Mental disorders fact sheets. World Health Organization. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs396/en/>.
5. (Kementrian kesehatan RI, 2018. Laporan Riskesdas 2018).
6. Idaiani Sri, Yunita I, Tjandrarini DH. Prevalensi Psikosis di Indonesia berdasarkan Riset Kesehatan Dasar The Prevalence of Psychosis in Indonesia based on Basic Health Research. *J Penelit dan Pengemb Pelayanan Kesehat.* 2019;3(1):9-16.
7. Indriani A, Ardiningrum W, Febrianti Y. Studi Penggunaan Kombinasi Antipsikotik pada Pasien Skizofrenia di Rumah Sakit Yogyakarta. *Maj Farmasetika.* 2020;4:201-11.
8. Yulianty MD, Cahaya N, Srikartika VM. Antipsychotics use and side effects in patients with schizophrenia at Sambang Lihum Hospital South Kalimantan, Indonesia. *J Sains Farm Klin.* 2017;3(2):153-64.
9. Chen K, Zhang XY, Feng W, Lu Y, Xiu MH, Chen DC. Effects of risperidone on glucose lipid metabolism and bodyweight in drug-naïve first episode Chinese Han patients with schizophrenia: A prospective study. 2019;1-12.
10. Huang TL, Lu CY. Correlations between weight changes and lipid profile changes in

- schizophrenic patients after antipsychotics therapy. *Chang Gung Med J.* 2017;30(1):26–32.
11. Siafis S, Tzachanis D, Samara M, Papazisis G. Antipsychotic Drugs: From Receptor-binding Profiles to Metabolic Side Effects. *Curr Neuropharmacol.* 2017;16(8):1210
 12. Huang TL, Chen JF. Serum lipid profiles and schizophrenia: Effects of conventional or atypical antipsychotic drugs in Taiwan. Department of Psychiatry, Chang Gung Memorial Hospital 2018.p.55-9
 13. Roohafza H, Khani A, Afshar H, Garakyaraghi M, Amirpour A, Ghodsi B. Lipid profile in antipsychotic drug users: A comparative study. *ARYA Atheroscler* 2017; Volume 9, Issue 3. p. 198-202
 14. Fatani BZ, Aldawod RA, Alhawaj FA. Schizophrenia : Etiology, Pathophysiology and Management : A Review. *Egypt J Hosp Med.*2017;69(6):2640–6.
 15. Stepnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current concepts and treatments of schizophrenia. *Molecules.* 2018;23(8).
 16. Lina H, dkk. “The risk factor of schizophrenia occurrences in Madani Hospital Palu”. 2018;Vol. 13 No. 2 . 135-148.
 17. Funayama M, Takata T, Koreki A, Ogino S, Mimura M. Catatonic Stupor in Schizophrenic Disorders and Subsequent Medical Complications and Mortality. *Psychosom Med.* 2018;80(4):370–6.
 18. Wang HH, Garruti G, Liu M, Portincasa P, Wang DQH. Cholesterol and lipoprotein metabolism and atherosclerosis: Recent advances in reverse cholesterol transport. *Ann Hepatol.* 2017;16:s27–42.
 19. Suhada SA. Hubungan Lama Mengonsumsi Antipsikotik dengan Peningkatan Berat Badan Pasien Skizofrenia di RSJ Bina Karsa Medan. 2019.
 20. Blacker D. Psychiatric Rating Scale. in: Sadok BJ, Sadock VA. *Penyunting Comprehensive textbook of Psychiatry.* Edisi ke 11, Vol.I. Philadelphia;; Lippincott Williams & Wilkins; 2017.p.1034-7.
 21. Kane JM, Correl CU. Schizophrenia: Pharmacological Treatment. In Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, editors. *Kaplan & Sadock’s Comprehensive Textbook of Psychiatry.* 10 th ed Vol 1. Philladelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2017. p.3900-3928.
 22. Marder SR, Davis MC. Second Generation Antipsychotic. In Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, editors. *Kaplan & Sadock’s Comprehensive Textbook of Psychiatry.* 11 th ed Vol 1. Philladelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2017. p.8104-8142.
 23. Stahl SM. *Essential Psychopharmacology Prescriber’s Guide.* Cambridge University Press. 5 th ed. New York. 2017.
 24. Leon JD, Susce MT, Johnson M, Hardin M, Pointer L, Ruano G, et.al. A Clinical Study of the association of antipsychotics with Hyperlipidemia. (2017); 95-102.
 25. Moghadamnia M. Metabolic effect of Olanzapin medication

- on weight gain. *Life Science journal* 2018; 10(3)
26. Hert MD, Detraux J, Winkel RV, Yu W, Correll CU. Metabolic and Cardiovascular Adverse Effects Associated with Antipsychotic Drugs. 114-126(2019)
 27. Teixeira PJR, Rocha FL. Metabolic side effects of antipsychotics and mood stabilizers. *Review Article*. 2018.p. 1-22
 28. Masellis, M., Basile, V.S., Ozdemir, V., Meltzer, H.Y., Macciardi, F.M. and Kennedy, J.L. Pharmacogenetics of antipsychotic treatment: lessons learned from clozapine. *Biol. Psychiatry*, 47, 252–266. 15.
 - Cichon, S., Nothen, M.M., Rietschel, M. and Propping, P. (2018)
 29. McEvoy J, Baillie RA, Zhu H, Buckley P, Keshavan MS, Nasrallah HA, et al. Lipidomics reveal early metabolic change in subjects with schizophrenia: Effects of atypical antipsychotics. *PLOS ONE* 2018: vol.8,p.1-112
 30. Makeen M, Abdeelraheem J, Osman S, Abas E, Adam KM, Abdrabo AA. Effects of Antipsychotic Drugs on Serum Biochemical Tests. *Pyrex journals of Biomedical Research* 2017, 1-6
 31. Roohzafa H, Khani A, Garakyaraghi, Amipour, Ghodsi B. Lipid profile in antipsychotic drug user: A comparative study. *ARYA Atheroscler* 2019; 9(3): 198-202.
 32. Omamurhomu Olose, E., Edet, J., Chidozie God, D., & Uwakwe, R. (2017). Dislipidemia dan Hasil Medis (Kualitas Kesehatan Terkait Kesehatan) pada Pasien dengan Skizofrenia yang Menggunakan Antipsikotik di Enugu, Nigeria. *Jurnal Psikiatri*.
 33. Jeffrey, S.N., Rathus, S.A., Greene, B., 2017, *Psikologi Abnormal*, Edisi Kelima, Jilid Kedua, Erlangga, Jakarta, 105.
 34. Kaplan, S. (2017). *Buku Ajar Psikiatri Klinis* (2nd ed.). Jakarta: EGC.
 35. Long Jiang, W., Bin Cai, D., Yin, F., Zhang, L., He, Jie; H.Ng, C., S. Ungvari, G., ... Tao Xiang, Y. (2020). Metmorfin Ajuvan Untuk Dislipidemia yang Diinduksi Oleh Antipsikotik: Meta-Analisis Dari Uji Coba Acak, Tersamar Ganda, Terkontrol Plasebo. *Psikiatri*, 117.
 36. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, “Just the Facts” 5. Treatment and prevention Past, present, and future. 2018.