

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

**SKRIPSI**



**UMSU**  
Unggul | Cerdas | Terpercaya

Oleh :  
SAFRIWAN TONIARA  
1708260073

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA  
MEDAN  
2022**

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

**Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh kelulusan  
Sarjana Kedokteran**



**UMSU**  
Unggul | Cerdas | Terpercaya

Oleh :  
SAFRIWAN TONIARA  
1708260073

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA  
MEDAN  
2022**

## HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

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

Nama : Safriwan Toniara

NPM : 1708260073

Judul Skripsi : Perbandingan Penggunaan Antipsikotik Atipikal Tunggal dan Antipsikotik Atipikal Kombinasi Terhadap Kadar LDL Pada Pasien Skozofrenia

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

Medan, 29 Januari 2021



Safriwan Toniara



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](http://www.umsu.ac.id) E-mail: [rektor@umsu.ac.id](mailto:rektor@umsu.ac.id)

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBING

NAMA : SAFRIWAN TONIARA  
NPM : 1708260073  
PRODI / BAGIAN : PENDIDIKAN DOKTER  
JUDUL SKRIPSI : PERBANDINGAN PENGGUNAAN ANTIPSIKOTI  
ATIPIKAL TUNGGAL DAN ANTIPSIKOTIK ATIPIKAL  
KOMBINASI TERHADAP KADAR LDL PADA PASIEN  
SKOZOFRENIA

Disetujui Untuk Disampaikan Kepada  
Panitia Ujian

Medan, 16 Juli 2022

Pembimbing

dr. Isra Thirsty M. Biomed  
NIDN: 0018048505



**UMSU**  
Unggul | Cerdas | Terpercaya

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](http://www.umsu.ac.id) E-mail : [rektor@umsu.ac.id](mailto:rektor@umsu.ac.id)  
Bankir : Bank Syariah Mandiri, Bank Bukopin, Bank Mandiri, Bank BNI 1946, Bank Sumut.

**HALAMAN PENGESAHAN**

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : SAFRIWAN TONIARA  
NPM : 1708260073  
Judul Skripsi : Perbandingan Penggunaan Antipsikotik Atipikal Tunggal dan Antipsikotik Atipikal Kombinasi Terhadap Kadar LDL Pada Pasien Skozofrenia

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

**DEWAN PENGUJI**

Pembimbing,

(dr. Isra Thirsty M. Biomed)

Penguji 1

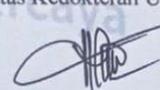
(dr. Nanda Sari Nuralita, M. Ked(KJ), Sp.KJ)

Penguji 2

(dr. Arridha H. Putri, M. Ked(DV), Sp.DV)

Mengetahui,

  
Ketua Prodi Pendidikan Dokter  
Fakultas Kedokteran UMSU  
(dr. Siti Mashiana Slegar, Sp.THT-KL(K)  
NIDN. 0106098201

  
Ketua Prodi Pendidikan Dokter  
Fakultas Kedokteran UMSU  
(dr. Desi Isnayanti, M.Pd. Ked)  
NIDN. : 0112098605

Ditetapkan di : Medan  
Tanggal :

## ABSTRAK

**Pendahuluan:** Skizofrenia adalah kumpulan gangguan psikotik dengan penyimpangan dalam proses berpikir, yang memiliki perasaan bahwa mereka dikendalikan oleh kekuatan eksternal, delusi, gangguan persepsi dan efek abnormal yang terintegrasi dengan situasi atau kenyataan nyata. Pengguna antipsikotik pada pasien skizofrenia adalah pengobatan penyakit ini, terutama pengguna antipsikotik atipikal yang paling sering digunakan. **Objektif:** Untuk membandingkan kadar LDL (low-density lipoprotein) pada pasien skizofrenia yang menggunakan antipsikotik atipikal tunggal dan antipsikotik atipikal kombinasi di RS Madani Medan, Sumatera Utara **Hasil:** Hasil Independent T-Test penggunaan antipsikotik tunggal dan kombinasi antipsikotik atipikal terhadap kadar LDL pada pasien skizofrenia adalah  $p=0,001$  ( $P \leq 0,05$ ). **Kesimpulan :** Terdapat perbedaan yang bermakna antara pemberian antipsikotik atipikal tunggal dan kombinasi antipsikotik atipikal terhadap kadar LDL pada pasien skizofrenia.

**Kata kunci:** Skizofrenia, Antipsikotik Atipikal, LDL

## ***ABSTRACT***

**Introduction:** Schizophrenia is a collection of psychotic disorders with deviations in thought processes, which have a feeling that they are being controlled by external forces, delusions, perceptual disturbances and abnormal effects that are integrated with real situations or reality. Antipsychotic users in schizophrenic patients are the treatment of this disease, especially the most frequently used atypical antipsychotic users. **Objective:** To compare the levels of LDL ( *low-density lipoprotein* ) in schizophrenic patients who used a single atypical antipsychotic and a combination atypical antipsychotic at Madani Hospital Medan, North Sumatra. **Results:** The results of the *Independent T-Test on the* use of a single antipsychotic and a combination of atypical antipsychotics on LDL levels in schizophrenic patients were  $p=0.001$  (  $P \leq 0.05$  ). **Conclusion :** There is a significant difference between the administration of a single atypical antipsychotic and a combination of atypical antipsychotics on LDL levels in schizophrenic patients.

**Keywords:** *Schizophrenia, Atypical Antipsychotics, LDL*

## KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan hidayah-Nya saya dapat menyelesaikan Skripsi ini dengan judul **“PERBANDINGAN PENGGUNAAN ANTIPSIKOTIK ATIPIKAL TUNGGAL DAN ANTIPSIKOTIK ATIPIKAL KOMBINASI TERHADAP KADAR LDL PADA PASIEN SKOZOFRENIA”**

Alhamdulillah, sepenuhnya penulis menyadari bahwa selama penyusunan dan penelitian skripsi ini, penulis banyak mendapat bimbingan, dukungan, arahan serta bantuan dari beberapa pihak, dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan skripsi ini. Ilmu, kesabaran dan ketabahan yang diberikan semoga menjadi amal kebaikan baik di dunia maupun di akhirat. Adapun tujuan dari penelitian ini adalah untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam memperoleh gelar sarjana kedokteran di Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara (UMSU).

Dalam kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih dan penghormatan yang sebesar-besarnya atas segala bimbingan dan bantuan yang telah diberikan dalam penyusunan skripsi ini kepada:

1. Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya sehingga skripsi ini dapat saya kerjakan dengan tepat waktu.
2. Kedua orang tua tercinta, Ayahanda Ibrahim Syah. S.Pd dan Ibunda Hanisah, yang telah memberikan kasih sayang, dukungan material maupun moral, semangat, pengorbanan dan segala do'a yang tiada hentinya selama proses penyelesaian pendidikan dokter hingga proses penyelesaian skripsi ini.

3. dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THT-KL(K), selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
4. dr. Desi Isnayanti, M.Pd. Ked, selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara .
5. dr. Isra Thirsty M. Biomed, selaku dosen pembimbing saya yang telah membimbing, mengarahkan dan juga memberikan nasihat –nasihat yang baik kepada saya dalam proses penyelesaian skripsi ini.
6. dr. Nanda Sari Nuralita, M. Ked(KJ), Sp.KJ,selaku penguji satu yang telah berkenan memberikan waktu, ilmu, kritik dan saran yang sangat berarti dalam proses penelitian.
7. dr. Arridha Hutami, M. Ked(DV), Sp.DV,selaku penguji dua yang telah berkenan memberikan waktu, ilmu, kritik dan saran yang sangat berarti dalam proses penelitian.
8. dr. Andri Yunafri, Sp.An,selaku dosen pembimbing akademik saya yang telah membimbing saya dari semester satu hingga semester akhir.
9. Rekan penelitian saya, yang telah memberikan dukungan dan semangat dalam menyelesaikan penelitian.
10. Sahabat-sahabat saya, yang telah membantu saya selama perkuliahan.

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

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Medan, 29Mei 2021

Safriwan Toniara

## **HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademika Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara,  
sayayang bertanda tangan di bawahini:

Nama : Safriwan Toniara  
NPM : 1708260073  
Fakultas : Pendidikan 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 ANTIPSIKOTIK ATIPIKAL KOMBINASI TERHADAP KADAR LDL PADA PASIEN SKOZOFRENIA**” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalih media/formatkan tulisan akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya perbuat dengan sebenar-benarnya.

Medan,

Safriwan Toniara

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS .....</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PERSETUJUAN PEMBIMBING .....</b>	<b>iii</b>
<b>HALAMAN PENGSAHAN.....</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>v</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>vi</b>
<b>KATA PENGANTAR .....</b>	<b>vii</b>
<b>HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS.....</b>	<b>ix</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xiv</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1.Latar Belakang .....	1
1.2.Rumusan Masalah .....	3
1.3.Hipotesis .....	4
1.4. Tujuan Penelitian .....	4
1.4.1. Tujuan Umum .....	4
1.4.2. Tujuan Khusus .....	4
1.5. Manfaat Penelitian .....	4
<b>BAB II PEMBAHASAN .....</b>	<b>5</b>
2.1.Skizofrenia .....	5
2.1.1. Defenisi .....	5
2.1.2. Etiologi dan Patofisiologi .....	5
2.1.3. Gejala .....	8
2.1.4. Dianogsis .....	9
2.1.5. Terapi .....	11
2.2.Antipsikotik Atipikal .....	11
2.2.1. Defenisi .....	11

2.2.2. Mekanisme Kerja .....	12
2.2.3. Indikasi .....	12
2.2.4. Efek Samping .....	13
2.3. Lipid .....	14
2.3.1. Lipoprotein.....	15
2.3.2. Metabolisme Lipoprotein.....	15
2.3.2.1. Jalur Metabolisme Eksogen.....	15
2.3.2.2. Jalur Metabolisme Endogen.....	16
2.3.2.3. Jalur Metabolisme Reverse Cholesterol Transport.....	16
2.4. Kolesterol .....	17
2.4.1. <i>Low Density Lipoprotein (LDL)</i> .....	17
2.5. Hubungan Antispikotik Atipikal dengan LDL .....	17
2.6 Kerangka Teori Penelitian .....	19
2.7 Kerangka Konsep Penelitian.....	20
<b>BAB 3 METODE PENELITIAN.....</b>	<b>21</b>
3.1. Defenisi Operasional.....	21
3.2. Jenis Penelitian .....	21
3.3. Waktu dan Tempat.....	22
3.3.1. Waktu Penelitian.....	22
3.3.2. Tempat Penelitian .....	22
3.4. Populasi dan Sampel Penelitian .....	22
3.4.1. Populasi.....	22
3.4.2. Sampel .....	22
3.4.3. Kriteria Inklusi Dan Eksklusi.....	24
3.4.4. Kriteria Inklusi .....	24
3.4.4.1. Kriteria Eksklusi .....	24
3.5. Teknik Pengumpulan Data.....	24
3.5.1. Cara kerja .....	25
3.6. Pengolahan Dan Analisis Data.....	25
3.7. Alur Penelitian .....	26
3.7.1. Tahap Persiapan .....	26

3.7.2. Tahap Pelaksanaan.....	26
3.7.3. Tahap Akhir .....	26
3.7.4. Kerangka Kerja .....	27
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>29</b>
4.1. Hasil Penelitian .....	29
4.1.1. Karakteristik Subjek Penelitian .....	29
4.1.2. Data Demografi Berdasarkan Jenis Kelamin Pasien Dengan Skizofrenia yang Menggunakan Antipsikotik Tunggal dan Kombinasi .....	30
4.1.3 Data Demografi Berdasarkan Usia Pasien Dengan S Kizofrenia yang Menggunakan Antipsikotik Tunggal dan Kombinasi .....	32
4.1.4 Hasil Analisa Data independent T-Test Kadar LDL Pasien Skizofrenia dengan Antipsikotik Tunggal dan Kombinasi .....	34
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>39</b>
5.1. Kesimpulan Penelitian .....	39
5.2. Saran Penelitian .....	39
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>41</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>44</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patofisiologi Skizofrenia11 .....	7
Gambar 2. Kerangka teori penelitian .....	19
Gambar 3. Kerangka Konsep Penelitian .....	20

## DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Defenisi Operasional .....	21
Tabel 3.2 Waktu Penelitian .....	22
Tabel 4.1 Distribusi data pasien Skizofrenia.....	29
Tabel 4.2 Data Jenis Kelamin Pasien Dengan Skizofrenia yang Menggunakan Antipsikotik Tunggal dan Kombinasi .....	30
Tabel 4.3 Karakteristik Kadar LDL Berdasarkan Jenis Kelamin .....	30
Tabel 4.4 Data Usia pasien Dengan Skizofrenia yang Menggunakan Antipsikotik Tunggal dan Kombinasi .....	31
Tabel 4.5 Karakteristik Kadar LDL Berdasarkan Usia.....	32
Tabel 4.6 Uji Normalitas .....	33
Tabel 4.7 Hasil Analisa Data Independent T-Test.....	33

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang**

Skizofrenia merupakan sekumpulan gangguan psikotik dengan penyimpangan proses berfikir, terkadang mempunyai perasaan bahwa dirinya sedang dikendalikan oleh kekuatan dari luar dirinya, waham yang kadang-kadang aneh, gangguan persepsi, efek abnormal yang terpadu dengan situasi nyata atau realita, dan autisme. Skizofrenia merupakan gangguan psikotik yang paling sering terjadi. Hampir 1% dari penduduk dunia menderita skizofrenia selama hidup mereka. Gejala dari skizofrenia yang termasuk perubahan persepsi, kognisi, emosi dan perilaku biasanya mempengaruhi semua tingkat sosial dari penderita<sup>1</sup>.

Data epidemiologi skizofrenia dari Amerika menunjukkan sekitar 1%, ini berarti 1 dari 100 orang mengalami skizofrenia sepanjang hidupnya dan sekitar 0,05% dari total populasi skizofrenia yang mendapat perawatan hanya setengah saja dalam satu tahun mendapatkan terapi secara menyeluruh. Prevalensi skizofrenia pada laki-laki antara 10-25 tahun dan pada perempuan 25-35 tahun. Pada 90% pasien yang mendapatkan pengobatan skizofrenia berumur antara 15-55 tahun. Serangan di bawah 10 tahun atau di atas 60 tahun jarang dilaporkan. Pada umumnya prognosis dari tatalaksana yang diberikan lebih baik pada perempuan dibandingkan laki-laki. Kejadian skizofrenia pada laki-laki lebih besar daripada wanita. Kejadian setiap tahunnya berjumlah 15,2% per 100.000 penduduk, kejadian pada imigran dibanding penduduk asli sekitar 4,7%, kejadian pada pria 1,4% lebih besar dibandingkan wanita.<sup>1</sup>

Di Indonesia, hampir 70% yang dirawat di bagian psikiatri adalah karena skizofrenia. Angka di masyarakat berkisar 1-2% dari seluruh penduduk pernah mengalami skizofrenia dalam hidup mereka. Menurut prevalensi, skizofrenia tertinggi di Indonesia pada tahun 2013 adalah di DI Yogyakarta dan Aceh sebesar 2,7%. Banyak faktor yang berperan terhadap kejadian skizofrenia, antara lain faktor genetik, biologis, biokimia, psikososial, status sosial ekonomi, stress, serta penyalahgunaan obat. Status ekonomi rendah mempunyai risiko 6,00 kali untuk mengalami gangguan jiwa skizofrenia dibandingkan status ekonomi tinggi,

sedangkan orang yang tidak bekerja mempunyai risiko 6,2 kali lebih besar menderita skizofrenia dibandingkan yang bekerja. Dalam Pedoman Penggolongan dan Diagnosis Gangguan Jiwa di Indonesia (PPDGJ) skizofrenia dibagi menjadi 9 jenis yaitu Paranoid, Hebefrenik, Katatonik, tak terinci, pasca skizofrenia, Residual, Simpleks, Skizofrenia lainnya (skizofreniform, skizofrenia laten, dan skizoafektif) dan yang tak tergolongkan.<sup>1</sup>

Antipsikotik dibagi menjadi dua kelompok, yaitu Antipsikotik Tipikal (antagonis reseptor dopamine), seperti haloperidol, klorpromazin, perphenazin, trifluoperazin, fluphenazin, thioridazine, dan pimozide dan antipsikotik atipikal (antagonis serotonin dopamine) seperti klozapin, olanzapin, risperidon, aripiprazole, zotepine, quetiapin, dan sulpiride.<sup>2</sup>

Risperidon adalah antipsikotik atipikal pertama yang disetujui kemudian diikuti oleh klozapin. Risperidon merupakan lini pertama yang dapat diberikan pada hampir semua pasien dengan gangguan psikotik dan mempunyai efek samping rendah untuk metabolik. Dilaporkan pada beberapa studi masih adanya hubungan potensial pemberian risperidon memiliki risiko kenaikan berat badan, diabetes, hiperglikemia dan disregulasi lipid.<sup>3,4</sup>

Pada penelitian sebelumnya ditemukan penggunaan antipsikotik pada pasien skizofrenia di RSJ Grhasia Yogyakarta periode Januari hingga Desember 2017 didapati antipsikotik kombinasi merupakan regimen terbesar yaitu 88,66. Pada penelitian sebelumnya dinyatakan bahwa klozapin memiliki efek yang rendah pada ekstrapiramidal, risiko yang tinggi pada hipotensi ortostatik dan takikardia, risiko rendah terhadap kelainan jantung, risiko tinggi pada efek antikolinergik, risiko tinggi terhadap peningkatan berat badan dan abnormalitas metabolisme.<sup>4</sup>

Tingginya angka prevalensi skizofrenia yang mengharuskan penggunaan manajemen terapi yang sesuai untuk pasien skizofrenia. Pada pengobatan skizofrenia terdapat dua pola pengobatan yaitu pengobatan tunggal dan kombinasi. Pedoman merekomendasikan kombinasi antipsikotik digunakan dalam keadaan tertentu saja, namun dalam praktek klinis mengkombinasikan dua atau lebih antipsikotik adalah hal yang sangat umum yaitu berkisar 10-30%.<sup>5</sup> Studi lain

mengatakan bahwa kombinasi antipsikotik disarankan kepada pasien yang gagal dengan pemberian antipsikotik monoterapi.<sup>6</sup>

Pada penelitian yang dilakukan pada tahun 2019 di RSJ Grhasia Yogyakarta menunjukkan kombinasi antipsikotik yang paling banyak digunakan adalah kombinasi risperidon dan klozapin sebanyak 43,3%. Klozapin merupakan antipsikotik atipikal yang paling banyak diresepkan oleh dokter dengan dosis 25-50 mg/hari (26,94%) dan risperidon juga merupakan salah satu antipsikotik atipikal yang paling banyak diresepkan dengan dosis yang paling sering diberikan 4 mg/hari (27,39%).<sup>7</sup>

LDL (*low-density lipoprotein*) atau yang sering juga disebut dengan lemak jahat ini merupakan lipoprotein yang mengangkut kolestrol ke sel-sel tubuh yang memerlukannya, dimana bila kadarnya terlalu tinggi tentu akan berpengaruh buruk terhadap kesehatan. Semakin banyak lemak yang masuk semakin menumpuk pula LDL. Hal ini dikarenakan LDL merupakan lemak jenuh yang tidak mudah larut.<sup>8</sup>

Pada studi Singapore Med pada tahun 2012 membandingkan kadar LDL setelah penggunaan antipsikotik atipikal risperidon selama 8 minggu di dapat hasil  $111.80 \pm 3.26$  mg/dL.<sup>9</sup>

Berdasarkan uraian diatas penulis berniat menulis tentang perbandingan penggunaan antipsikotik atipikal kombinasi dan antipsikotik tunggal terhadap kadar LDL (*low-density lipoprotein*) pada pasien skizofrenia.

## **1.2 rumusan masalah**

Berdasarkan latar belakang diatas maka diperlukan suatu penelitian untuk menjawab pertanyaan peneliti, yaitu apakah terdapat perbedaan penggunaan antipsikotik tunggal dan kombinasi yang diberikan kepada pasien yang mengalami skizofrenia terhadap jumlah kadar LDL (*low-density lipoprotein*).

### **1.3 Hipotesis**

Terdapat perbedaan dari penggunaan antipsikotik tunggal dan antipsikotik kombinasi terhadap jumlah kadar LDL (*low-density lipoprotein*) pada pasien yang mengalami skizofrenia.

### **1.4 Tujuan penelitian**

#### **1.4.1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui perbandingan penggunaan antipsikotik atipikal tunggal dan antipsikotik atipikal kombinasi pada kadar LDL (*low-density lipoprotein*) pada pasien skizofrenia.

#### **1.4.2 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 LDL pasien skizofrenia yang menggunakan antipsikotik atipikal tunggal dan kombinasi.
4. Untuk mengetahui perbandingan jumlah kadar LDL pada pasien skizofrenia yang menggunakan antipsikotik tunggal dan kombinasi.

### **1.5 Manfaat Penelitian**

1. Memberikan pengalaman dan pengetahuan ilmiah bagi penulis dalam suatu penelitian.
2. Untuk menambah pengetahuan dan informasi tentang pengaruh penggunaan antipsikotik terhadap jumlah kadar LDL pada pasien skizofrenia.
3. Sebagai bahan baca dan ilmu pengetahuan bagi peneliti yang sama pada masa yang akan datang.
4. Untuk mengetahui perbedaan kadar jumlah kadar LDL (*low-density lipoprotein*) pada pasien yang diberikan antipsikotik tunggal dan antipsikotik kombinasi.

## **BAB II**

### **PEMBAHASAN**

#### **2.1 Skizofrenia**

##### **2.1.1 Defenisi**

Skizofrenia adalah suatu gangguan psikiatri kronik dan kompleks yang di pengaruhi oleh genetik dan keadaan neurobiologis. Keadaan tersebut akan mempengaruhi kerja otak sehingga diekspresikan dalam suatu kombinasi gejala psikotik seperti halusinasi, delusi, disorganisasi, serta disfungsi kognitif dan fungsional. Skizofrenia juga disebut sebagai kelainan mental yang memiliki gejala seperti perubahan persepsi, pikiran dan perasaan, pelambatan motorik, dan perilaku antisosial.<sup>10</sup>

Skizofrenia merupakan masalah kesehatan mental yang cukup perlu diperhatikan, karena dampaknya terhadap kehidupan sosial dan ekonomi penderita. Gejala-gejala yang muncul menimbulkan kesulitan dalam menjalani kehidupan, baik bagi pasien sendiri maupun bagi keluarga pasien.<sup>11</sup> Kebanyakan pasien skizofrenia merupakan pengangguran dan tunawisma.<sup>12</sup>

##### **2.1.2 Etiologi dan Patofisiologi**

Skizofrenia menurun secara genetik. Risiko terjadinya skizofrenia adalah 1% dalam populasi dunia, risiko tersebut akan meningkat menjadi 10% apabila terdapat keluarga generasi pertama (orang tua, saudara kandung) yang mengidap skizofrenia, sementara pada keluarga generasi kedua memiliki risiko sebesar 3%. Pada kasus kembar monozigot risiko terjadinya skizofrenia adalah sebesar 48%, dan pada kembar dizigot sebesar 12-14%.<sup>10,11</sup>

Skizofrenia dipengaruhi oleh berbagai faktor lingkungan seperti paparan virus atau malnutrisi sejak kandungan, serta faktor psikososial (trauma masa kecil, etnik minoritas, lingkungan urban, dan isolasi sosial). Selain itu adanya komplikasi obstetrik seperti perdarahan selama kehamilan, diabetes gestasional, *caesarian section*, asfiksia, dan berat bayi lahir rendah juga berperan pada munculnya skizofrenia saat dewasa.<sup>10,11</sup>

Terdapat beberapa mekanisme patofisiologi terkait perkembangan skizofrenia, antara lain:

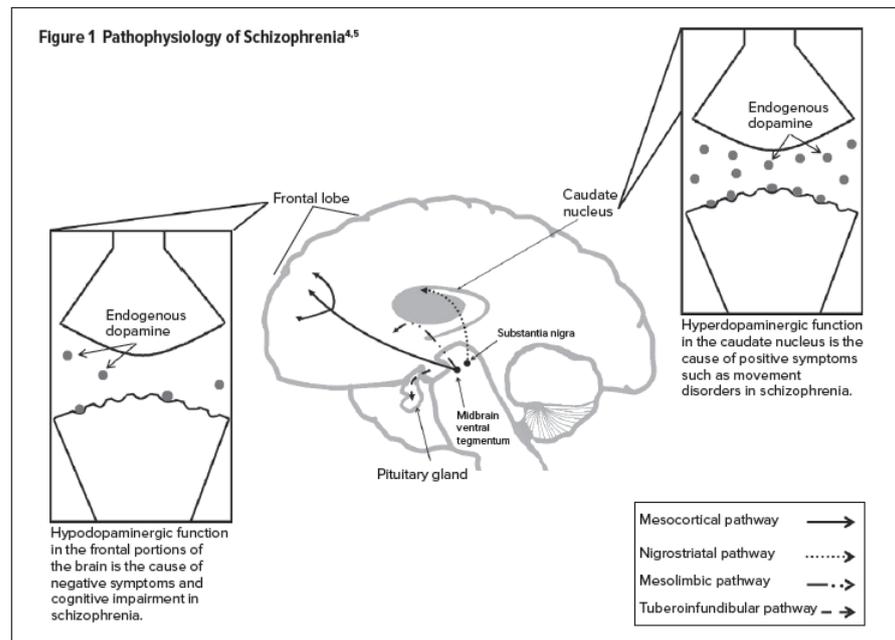
#### 1. Hipotesis Neurodevelopment

Proses ini terjadi sejak perkembangan embrionik otak pada masa janin, dimana terjadi efek aktivitas neural sehingga akan berpengaruh terhadap fungsi neuronal di kehidupan selanjutnya. Penelitian pada pasien post mortem skizofrenia menunjukkan bahwa gangguan utama terletak pada formasi hipokampal dan lobus temporal superior. Abnormalitas perkembangan *neuron in utero* pada akhir trimester pertama atau awal trimester kedua akan memunculkan gejala positif dan negatif pada masa dewasa awal.<sup>10,11</sup>

#### 2. Hipotesis Dopamin

Teori paling umum penyebab terjadinya skizofrenia adalah adanya gangguan kadar dopamin. Terdapat beberapa jalur dopamin yang akan menimbulkan gejala yang berbeda setiap jalurnya. Adanya peningkatan neurotransmisi dopamin di mesolimbik yang membentang dari area ventral tegmental ke area limbik dan regio striatal otak akan memunculkan gejala positif dan pada akhirnya akan menyebabkan terjadinya skizofrenia. Jalur striatal berjalan dari substantia nigra dan berakhir di nukleus kaudatus. Rendahnya level dopamin pada jalur ini akan berefek terhadap sistem ekstrapiramidal, sehingga akan memunculkan gejala motorik.<sup>10,11</sup>

Pada jalur mesokortikal yang membentang dari area ventral tegmental hingga kortek berperan pada gejala negatif dan kognitif pada skizofrenia. Gejala tersebut akan muncul apabila level dopamin pada jalur tersebut rendah. Selain itu terdapat jalur tuberoinfundibular yang terletak dari hipotalamus ke glandula pituitari. Adanya penurunan atau blokade pada jalur tersebut menyebabkan peningkatan level prolaktin yang nantinya akan mengakibatkan terjadinya galaktorea, amenorea, dan penurunan libido.<sup>11</sup>



Gambar 1. Patofisiologi Skizofrenia<sup>11</sup>

### 3. Hipotesis Glutamat

Pada teori ini, adanya disfungsi dopaminergik berhubungan dengan disfungsi glutaminergik. Adanya disfungsi glutamat akan menyebabkan terjadinya pembukaan loop talamokortikal sehingga akan memunculkan gejala psikotik seperti pada perubahan konsentrasi dopamin. Terdapat beberapa jenis reseptor glutamat yang memiliki fungsi yang berbeda. Reseptor utamanya ialah NMDA (*N-Metil, D-Aspartat*). NMDA pada orang normal bersifat inaktif, sementara pada pasien skizofrenia terjadi disregulasi neuron mesokortikal sehingga terjadi perubahan kadar dopamin dan menimbulkan gejala skizofrenia baik gejala positif, negatif, maupun kognitif.<sup>10,11</sup>

### 4. Hipotesis Serotonin

Hipotesis serotonin pada perkembangan skizofrenia muncul dari adanya penemuan bahwa asam lisergat dietilamida atau LSD meningkatkan efek serotonin di otak. Adanya *overload* serotonin dari nukleus raphe dorsal akibat adanya stress menyebabkan gangguan aktivitas neuron kortikal. Selain itu, adanya stress jangka panjang menyebabkan *overload* serotonin

terutama di korteks cingulate anterior dan areo dorsolateral lobus frontalis. Reseptor serotonin 5-HT<sub>3</sub> dan 5-HT<sub>6</sub> merupakan target obat antipsikotik generasi baru sehingga dapat mengurangi gejala positif dan negatif.<sup>12</sup>

### 2.1.3 Gejala

Skizofrenia memiliki berbagai macam gejala yang mulai muncul pada masa dewasa dan akan berlanjut semasa hidupnya. Kebanyakan pasien memiliki riwayat disfungsi perilaku terutama dalam kehidupan sosial serta kesulitan dalam belajar. Gejala yang dialami oleh pasien tersebut mungkin nyata dan mungkin saja tidak nyata. Gejala ini perlu diperhatikan untuk membedakan skizofrenia dengan gangguan psikotik lainnya.<sup>1,10</sup>

Skizofrenia memiliki beberapa gejala utama yang terbagi dalam beberapa fase, yaitu:

#### 1. Gejala Positif

Gejala positif dapat dengan mudah diamati dan umumnya tidak muncul pada orang sehat serta dapat ditangani dengan pengobatan antipsikotik. Gejala tersebut antara lain adalah halusinasi, delusi, dan perilaku motorik yang abnormal.<sup>10,13</sup>

#### 2. Gejala Negatif

Gejala negatif sulit untuk diidentifikasi dan pengobatannya cukup terbatas. Gejala negatif merupakan komponen inti dalam skizofrenia berhubungan dengan angka morbiditas jangka panjang. Gejala tersebut antara lain berupa penurunan minat yaitu *avoilition* (penurunan minat atau tujuan hidup akibat penurunan motivasi diri), *anhedonia* (kehilangan minat terhadap kegiatan yang disukainya), dan asosial, serta penurunan ekstresi berupa *alogia* (sedikit bicara, hanya berupa kata-kata) dan afek tumpul.<sup>10,13</sup>

#### 3. Gejala Kognitif

Gejala kognitif merupakan klasifikasi terbaru dalam skizofrenia, gejala tersebut berupa gangguan kemampuan komunikasi, gangguan atensi, disfungsi

memori, perencanaan, berpikir abstrak, serta terjadi defisit pada *reasoning*, *planning*, dan penyelesaian masalah.<sup>14</sup>

#### 2.1.4 Diagnosis

Menurut PPDGJ III terdapat beberapa kriteria untuk menegakkan diagnosis skizofrenia, kriteria tersebut antara lain.<sup>15</sup>

1. Harus ada sedikitnya satu gejala berikut yang amat jelas (dan biasanya dua gejala atau lebih bila gejala-gejala itu kurang tajam atau kurang jelas):
  - a) “*thought echo*” = isi pikiran dirinya sendiri yang berulang atau bergema dalam kepalanya (tidak keras), dan isi pikiran ulangan, walaupun isinya sama, namun kualitasnya berbeda; atau “*thought insertion or withdrawal*” = isi pikiran yang asing dari luar masuk ke dalam pikirannya (*insertion*) atau isi pikirannya diambil keluar oleh sesuatu dari luar dirinya (*withdrawal*); dan “*thought broadcasting*” = isi pikirannya tersiar keluar sehingga orang lain atau umum mengetahuinya;
  - b) “*delusion of control*” = waham tentang dirinya dikendalikan oleh suatu kekuatan tertentu dari luar; atau “*delusion of influence*” = waham tentang dirinya dipengaruhi oleh suatu kekuatan tertentu dari luar; atau “*delusion of passivity*” = waham tentang dirinya tidak berdaya dan pasrah terhadap suatu kekuatan dari luar; (tentang “dirinya” = secara jelas secara jelas merujuk ke pergerakan tubuh/anggota gerak atau ke pikiran, tindakan, atau penginderaan khusus); “*delusional perception*” = pengalaman inderawi yang tak wajar, yang bermakna sangat khas bagi dirinya, biasanya bersifat mistik atau mukjizat;
  - c) Halusinasi auditorik
    - Suara halusinasi yang berkomentar secara terus menerus terhadap perilaku pasien; atau
    - Mendiskusikan perihal pasien di antara mereka sendiri (diantara berbagai suara yang berbicara); atau
    - Jenis suara halusinasi lain yang berasal dari salah satu bagian tubuh
  - d) Waham-waham menetap jenis lainnya, yang menurut budaya setempat dianggap tidak wajar dan sesuatu yang mustahil, misalnya perihal

keyakinan agama atau politik tertentu, atau kekuatan dan kemampuan di atas manusia biasa (misalnya mampu mengendalikan cuaca, atau berkomunikasi dengan makhluk asing dan dunia lain),

2. Atau paling sedikit dua gejala di bawah ini yang harus selalu ada secara jelas:
  - a) Halusinasi yang menetap dari panca indera apa saja, apabila disertai baik oleh waham yang mengambang maupun yang setengah berbentuk tanpa kandungan afektif yang jelas, ataupun disertai oleh ide-ide berlebihan (*over-valued ideas*) yang menetap, atau apabila terjadi setiap hari selama berminggu-minggu atau berbulan-bulan terus-menerus;
  - b) Arus pikiran yang terputus (*break*) atau yang mengalami sisipan (*interpolation*), yang berakibat inkoherenensi atau pembicaraan yang tidak relevan, atau neologisme;
  - c) Perilaku katatonik, seperti keadaan gaduh-gelisah (*excitement*), posisi tubuh tertentu (*posturing*), atau fleksibilitas cerea, negativisme, mutisme, dan stupor;
  - d) Gejala-gejala "negatif", seperti sikap sangat apatis, bicara yang jarang dan respons emosional yang menumpul atau tidak wajar, biasanya yang mengakibatkan penarikan diri dari pergaulan sosial dan menurunnya kinerja sosial; tetapi harus jelas bahwa semua hal tersebut tidak disebabkan oleh depresi atau mendikasi neuroleptika;
3. Adanya gejala-gejala khas tersebut diatas telah berlangsung selama kurun waktu satu bulan atau lebih (tidak berlaku untuk setiap fase nospsikotik prodormal);
4. Harus ada suatu perubahan yang konsisten dan bermakna dalam mutu keseluruhan (*overall quality*) dari beberapa aspek perilaku pribadi (*personal behavior*), bermanifestasi sebagai hilangnya minat, hidup tak bertujuan, tidak berbuat sesuatu, sikap larut dalam diri sendiri (*self-absorbed attitude*), dan penarikan diri secara sosial.

### 2.1.5 Terapi

Tujuan utama dalam terapi skizofrenia adalah untuk menghilangkan gejala, mencegah kekambuhan, serta meningkatkan fungsi adaptif sehingga pasien dapat melakukan fungsi sosialnya kembali di masyarakat. Kombinasi terapi farmakologis dan non farmakologis sangat diperlukan untuk mencapai tujuan tersebut.

#### 1. farmokologis

Skizofrenia menyebabkan terjadinya penurunan fungsi sosial, sehingga pasien mengalami penurunan level fungsi adaptif di masyarakat. Terapi non farmakologis seperti psikoterapi sangat diperlukan untuk membantu pasien mendapatkan fungsi sosialnya kembali. Psikoterapu terbagi kedalam tiga kategori, yaitu individual (dukungan /konseling, terapi personal, terapi kemampuan sosial, terapi rehabilitasi), kelompok (komunikasi sosial atau interaktif), dan terapi kognitif.<sup>2,11</sup>

#### 2. Farmakologis

Terapi farmakologis dalam skizofrenia berfungsi untuk untuk meminimalisir munculnya gejala, baik positif maupun negatif, sehingga jenis obat yang digunakan disesuaikan dengan gejala dan tingkat keparahan penyakit. Terdapat beberapa pilihan dalam terapi farmakologis salah satunya adalah dengan menggunakan obat antipsikotik.<sup>10,11</sup>

## 2.2 Antipsikotik Atipikal

### 2.2.1 Defenisi

Antipsikotik atau neuroleptik adalah kelas obat-obatan yang digunakan untuk keadaan psikosis seperti delusi dan halusinasi pada skizofrenia dan gangguan psikotik lain. Antipsikotik dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan mekanisme kerjanya, yaitu antipsikotik generasi pertama atau antipsikotik tipikal atau *Dopamine receptor Antagonist* (DA) dan antipsikotik generasi kedua atau antipsikotik atipikal atau *Serotonine Dopamine Antagonist* (SDA). Beberapa contoh antipsikotik atipikal antara lain klopazin, risperidon, quetiapin, dan

olanzapin. Antipsikotik atipikal memiliki efek samping yang minim dibandingkan dengan antipsikotik golongan sebelumnya.<sup>16</sup>

### 2.2.2 Mekanisme Kerja

Antipsikotik atipikal bekerja dengan blokade jaras *mesolimbic*, *nigrostriatal* dan *tuberoinfundibular*. Antipsikotik atipikal bekerja pada jaras *mesolimbic* dengan blokade reseptor dopamin D2 sehingga menyebabkan berkurangnya gejala positif seperti halusinasi dan delirium. Pada jaras *mesocortical*, blokade *reuptake* reseptor serotonin 2C menyebabkan meningkatnya kadar dopamin dan norepinefrin pada korteks prefrontal. Hal ini menyebabkan efek antidepressan dan mengurangi gejala kognitif seperti defisit memori, atensi dan ketidakmampuan belajar selain itu hal ini juga mengurangi gejala negatif.<sup>17,18</sup>

Selain itu mekanisme kerja antipsikotik atipikal di jalur *mesolimbic* dan *nigrostriatal* yang cenderung lemah membuat efek samping piramidal yang di timbulkan lebih rendah dibanding antipsikotik golongan pertama. Pada jalur *tuberoinfundibular* antipsikotik atipikal juga memblokade reseptor serotonin 2A, namun efek yang dihasilkan lebih lemah dibandingkan dengan antipsikotik tipikal sehingga efek terhadap peningkatan prolactin (hiperprolaktinemia) lebih rendah.<sup>18,19</sup>

### 2.2.3 Indikasi

Skizofrenia diduga karena aktivitas neurotransmitter dopamin di sistem saraf pusat yang meningkat sehingga menyebabkan gejala positif seperti halusinasi, waham, dan perilaku disorganisasi. Selain itu neurotransmitter serotonin juga meningkat sehingga menyebabkan gejala negatif seperti berkurangnya ekspresi emosi dan fungsi mental.<sup>15</sup> Oleh karena antipsikosis atipikal berafinitas dengan kedua neurotransmitter tersebut maka antipsikotik atipikal diindikasikan untuk pasien skizofrenia dengan gejala positif, gejala kognitif dan gejala negatif serta pasien bipolar (bersama dengan *mood stabilizer*). Indikasi lain untuk antipsikotik atipikal adalah skizoafektif, demensia, sindrom

tourette, dan depresi psikotik. Namun penelitian yang dilakukan sebelumnya menemukan bahwa tidak terdapat perbedaan efektifitas antara antipsikotik golongan pertama dan kedua, kecuali klozapin sehingga ia dijadikan pilihan pada kasus skizofrenia yang resisten.<sup>18,19</sup>

#### 2.2.4 Efek Samping

Efek samping antipsikotik atipikal yang dilaporkan sangat bervariasi dan spesifik tergantung jenis obat antipsikotik atipikal. Secara umum, antipsikotik atipikal diyakini menjadi penyebab diskinesia tardif yang lebih sering dibandingkan dengan antipsikotik tipikal. Hal ini karena supersensitivitas dari reseptor dopamin. Namun diskinesia tardif biasanya berkembang setelah penggunaan antipsikotik jangka panjang dan pada pasien usia lanjut. Selain itu beberapa efek samping antipsikosis atipikal adalah.<sup>8,15</sup>

1. Gangguan ekstrapiramidal seperti distonia akut dan sindrom parkinson : tremor, bradikinesia, rigiditas karena hambatan reseptor dopamin dan reseptor muskarinik. Namun efek parkinson pada antipsikotik atipikal sangat kecil dibandingkan antipsikotik tipikal karena antipsikotik atipikal lemah dalam blokade jalur dopamin *nigrostriatal*.
2. Sedasi dan inhibisi psikomotor seperti rasa mengantuk, kewaspadaan berkurang, kinerja psikomotor menurun, kemampuan kognitif menurun.
3. Gangguan otonomik seperti hipotensi ortostatik, impotensi dan gangguan ejakulasi karena antipsikotik atipikal bersifat antagonis terhadap reseptor adrenergik di seluruh tubuh. Selain itu mulut kering, kesulitan miksi dan defaksi, hidung tersumbat, konstipasi juga dapat terjadi karena sifat antagonis reseptor reseptor muskarinik M3.

Selain hal-hal tersebut, efek samping antipsikotik atipikal lain adalah gangguan metabolik seperti obesitas, kenaikan berat badan, resistensi insulin dan dislipidemia yang biasanya terjadi pada pemakaian jangka panjang. Penelitian pada tahun 2019 menunjukkan bahwa seluruh pasien yang menggunakan antipsikotik >12 bulan mengalami obesitas. Mekanisme efek samping metabolik ini masih belum jelas namun diyakini berasal dari aktivitas antipsikotik atipikal pada reseptor histamin dan serotonin. Efek pada sensitivitas insulin dan

dislipidemia diyakini sebagai hasil dari kombinasi efek pada berat badan (peningkatan berat badan diketahui menjadi faktor risiko resistensi insulin dan dislipidemia) dan efek antagonisnya pada reseptor M3. Beberapa jenis antipsikotik atipikal, seperti risperidon memiliki efek yang tidak signifikan terhadap reseptor M3 dan dampaknya membawa risiko resistensi insulin dan dislipidemia yang lebih rendah. Sedangkan klozapin dan olanzapin memiliki efek yang signifikan pada reseptor M3 dan memiliki risiko resistensi insulin dan dislipidemia yang lebih tinggi.<sup>20</sup>

Oleh karena itu, praktisi sering kali melakukan pemilihan terapi berdasarkan gejala psikosis yang dominan dan efek samping masing-masing individu. Pergantian terapi berdasarkan *trial* dan *error* juga dilakukan sehingga pasien mengalami banyak kejadian yang tidak diinginkan, seperti efek *rebound* dan kekambuhan.<sup>20</sup> Penggunaan antipsikotik tipikal dan atipikal yang di kombinasi sering kali dilakukan dalam praktek klinis yaitu berkisar 10-30% walaupun pedoman hanya menyarankan kombinasi antipsikotik dalam keadaan khusus.<sup>5</sup> Penggunaan kombinasi antipsikotik juga tidak disarankan karena dapat meningkatkan risiko beban efek samping, meningkatkan interaksi obat, serta meningkatkan kesulitan bagi pasien agar tetap patuh pada regimen pengobatan.<sup>7,21</sup> Namun studi lain mengatakan bahwa kombinasi antipsikotik direkomendasikan kepada pasien yang gagal dengan pemberian antipsikotik monoterapi, seperti klozapin yang ditambah antipsikotik lain.<sup>6</sup>

### 2.3 Lipid

Lipid diperoleh dari dua sumber yaitu dari makanan dan hasil produksi organ hati, yang disimpan di dalam sel hati sebagai cadangan energi. Lipid yang didapat dari makanan akan diurai menjadi dari trigliserida, fosfolipid dan kolesterol. Ketiga unsur ini akan diserap oleh usus dan beredar dalam darah dengan berikatan dengan apoprotein dan disebut dengan lipoprotein. Berdasarkan komposisi, densitas, dan mobilitasnya, lipoprotein dibedakan menjadi kilomikron, *very low density lipoprotein* (VLDL), *low density lipoprotein* (LDL) dan *high density lipoprotein* (HDL). Hati mengeluarkan VLDL ke pembuluh darah yang

akan menuju ke sel adiposa dan sel otot untuk terurai menjadi trigliserida dan LDL. Trigliserida akan disimpan dan digunakan sebagai cadangan energi saat puasa (*prolonged fasting*) sedangkan LDL akan mengikat apoprotein dan beredar dalam pembuluh darah. Pada keadaan normal, 70% LDL akan diurai melalui *receptor-dependent pathway* dan 30% lainnya diurai melalui *scavenger pathway* (oleh makrofag dan monosit). Pada keadaan LDL yang tinggi, penguraian oleh makrofag dan monosit akan meningkat, penguraian LDL oleh makrofag di dinding arteri yang meningkat dapat mengakibatkan akumulasi ester kolesterol yang tidak larut di darah, pembentukan sel busa, dan perkembangan aterosklerosis. Setelah LDL diurai, HDL akan membawa kolesterol di perifer kembali ke hati, selain itu HDL mempunyai efek antiinflamasi sehingga mengurangi LDL yang diurai oleh makrofag dan monosit. Dengan demikian HDL akan mengurangi terbentuknya aterosklerosis di pembuluh darah.<sup>22</sup> Keadaan LDL, kolesterol total dan trigliserida yang tinggi (LDL >160 mg/dL ; kolesterol total >240 mg/dL ; trigliserida > 200 mg/dL) atau HDL yang rendah (<40 mg/dL) disebut dengan dislipidemia.<sup>23</sup>

### **2.3.1 Lipoprotein**

Lipoprotein adalah agregat makromolekul yang mengangkut trigliserida dan kolesterol melalui darah yang terdiri atas kolesterol, trigliserida, fosfolipid, dan apoprotein. Lipoprotein dibedakan berdasarkan kepadatan, ukuran, komposisi lemak dan kandungan protein. Kilomikron adalah lipoprotein terbesar dan paling padat sedangkan *High Density Lipoprotein* (HDL) adalah lipoprotein terkecil yang mengandung lemak terendah dan protein tertinggi.<sup>24</sup>

### **2.3.2 Metabolisme lipoprotein**

#### **2.3.2.1 Jalur metabolisme eksogen**

Lemak yang berasal dari makanan terdiri dari trigliserida dan kolestrol, didalam usus juga terdapat kolestrol dari hati yang di ekskresi bersama empedu ke usus halus. Lemak yang berasal dari makanan dan hati disebut lemak eksogen.

Trigliserida dan kolestrol diserap kedalam enterosit mukosa usus halus, trigliserida diserap sebagai asam lemak dan kolesterol sebagai lemak bebas yang akan diubah menjadi trigliserida, dan kolesterol akan mengalami esterifikasi menjadi kolesterol ester yang kemudian dengan fosfolipid dan apolipoprotein akan membentuk kilomikron.<sup>24</sup>

Setelah itu, kilomikron masuk ke saluran limfe dan melalui duktus torasikus masuk ke dalam aliran darah. Trigliserida yang berada di dalam kilomikron akan di hidrolisis oleh enzim *lipoprotein lipase* yang berasal dari endotel menjadi asam lemak bebas yang disimpan dalam bentuk trigliserid kembali di jaringan adiposa. Kilomikron yang sudah kehilangan sebagian besar trigliserida akan menjadi kilomikron *remnant*.<sup>24</sup>

### **2.3.2.2 jalur metabolisme endogen**

Trigliserida dan kolesterol disintesis di hati dan diekskresi ke dalam sirkulasi sebagai lipoprotein *Very Low Density lipoprotein* (VLDL). VLDL mengandung apolipoprotein B100, di dalam sirkulasi trigliserida di VLDL akan dihidrolisis oleh enzim *lipoprotein lipase* menjadi IDL (*intermediate-density lipoprotein*) yang akan mengalami hidrolisis kembali dan menjadi *Low-Density Lipoprotein* (LDL). LDL adalah lipoprotein yang paling banyak mengandung kolesterol, sebagian dari kolesterol yang terdapat dalam LDL akan dibawa ke hati dan jaringan steroidogenik lainnya. Sebagian lagi dari kolesterol LDL akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh *reseptor scavenger-A* (SR-A) oleh makrofag yang akan menjadi sel busa, sehingga semakin banyak kadar kolesterol LDL dalam plasma semakin banyak yang teroksidasi oleh makrofag.<sup>24</sup>

### **2.3.2.3 Jalur Metabolisme Reverse Cholesterol Transport**

HDL adalah partikel yang mengandung sedikit kolesterol yang mengandung apolipoprotein (apo) A, C dan E yang disebut dengan HDL *nascent* yang berasal dari usus halus dan hati. HDL *nascent* akan mendekati makrofag untuk mengambil kolesterol yang terdapat di dalam makrofag. Kolesterol yang terdapat di dalam makrofag harus dibawa ke permukaan membran sel makrofag

oleh transporter *adenosine triphosphate-binding cassette transporter-1* (ABC-1) sehingga HDL *nascent* dapat mengambil kolesterol dan menjadi HDL dewasa.<sup>24</sup>

Kolesterol bebas yang berasal dari makrofag akan diesterifikasi menjadi kolesterol ester oleh enzim *lecithin cholesterol acyltransferase* (LCAT). Setelah itu, kolesterol ester yang dibawa oleh HDL akan mengambil dua jalur. Jalur pertama ke hati dan ditangkap oleh *scavenger receptor class B type 1* (SR-B1), jalur kedua adalah kolesterol ester dalam HDL akan bertukar dengan trigliserida dari VLDL dan IDL dengan bantuan *cholesterol ester transfer protein* (CETP).<sup>24</sup>

## 2.4 Kolesterol

Kolesterol merupakan suatu zat lemak yang tersebar didalam darah dan diproduksi oleh hati. Kolesterol merupakan suatu zat yang sangat dibutuhkan oleh tubuh, tetapi kolesterol berlebih dapat menimbulkan masalah pada pembuluh darah jantung dan otak. Kolesterol yang terdapat di dalam darah berasal dari tubuh sebanyak 80% dan 20% berasal dari makanan.<sup>25</sup>

### 2.4.1 *Low Density Lipoprotein* (LDL)

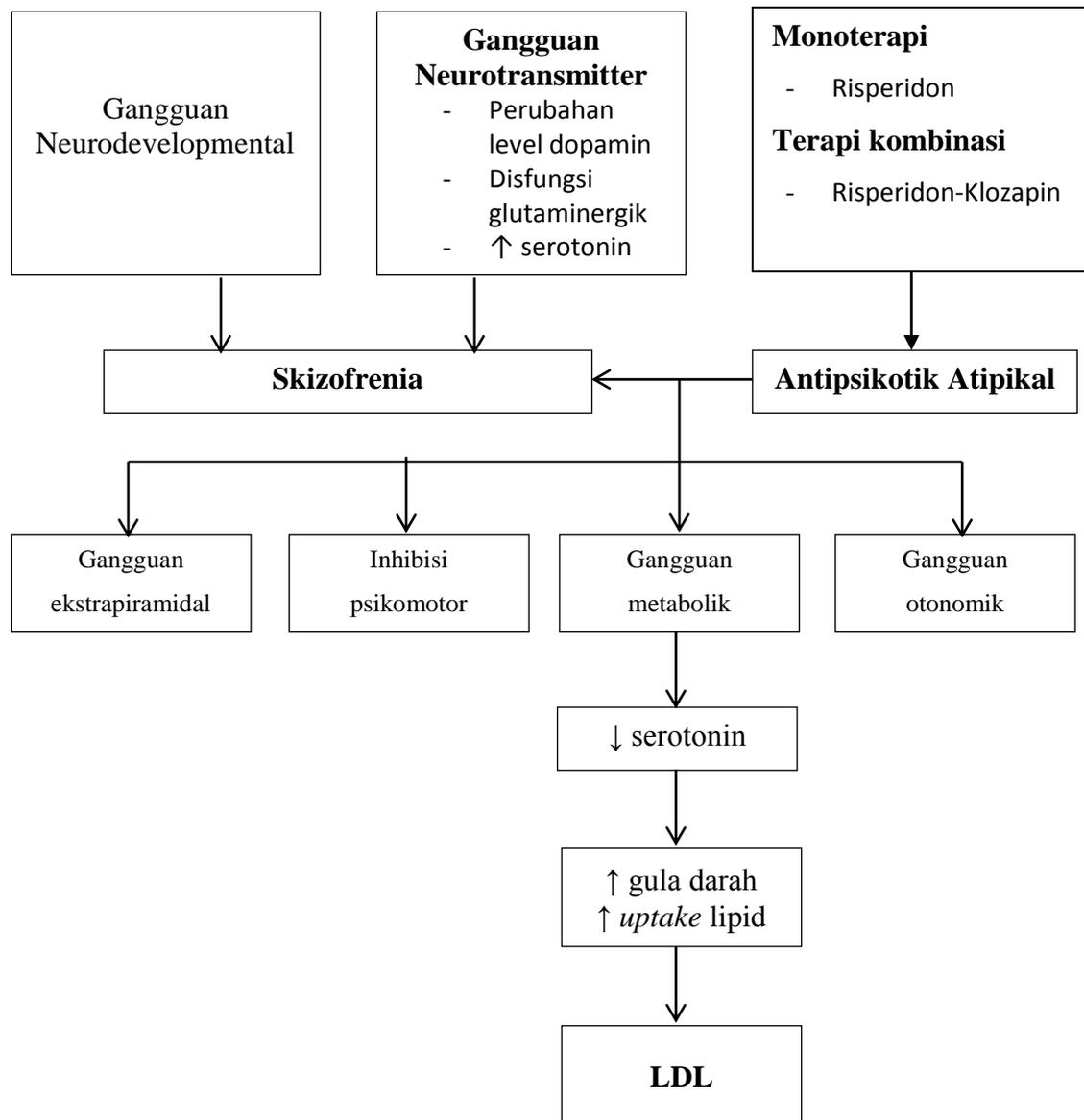
LDL adalah senyawa lipoprotein berat jenis rendah yang banyak mengandung kolesterol. LDL tersusun atas 1500 molekul kolesterol yang dilapisi fosfolipid dan molekul kolesterol tidak teresterifikasi. *Apolipoprotein B* (Apo-B) merupakan protein utama pembentuk LDL. *Apoprotein B-100* adalah protein berukuran besar yang terdapat di dalam LDL yang mengikat resptor LDL dalam pengaturan metabolisme kolesterol.<sup>26</sup>

## 2.5 Hubungan Antipsikotik Atipikal dengan LDL

Penelitian oleh Olose pada tahun 2017 menunjukkan bahwa penggunaan antipsikotik atipikal pada pasien skizofrenia menyebabkan risiko dislipidemia yang lebih tinggi dibandingkan pasien skizofrenia yang tidak menggunakan antipsikotik atipikal sebesar 2,52%.<sup>27</sup> Hal ini mungkin disebabkan karena antipsikotik atipikal yang menghambat serotonin dan norepinefrin menyebabkan naiknya gula darah dan memicu rasa lapar, selain itu sifat antagonis terhadap

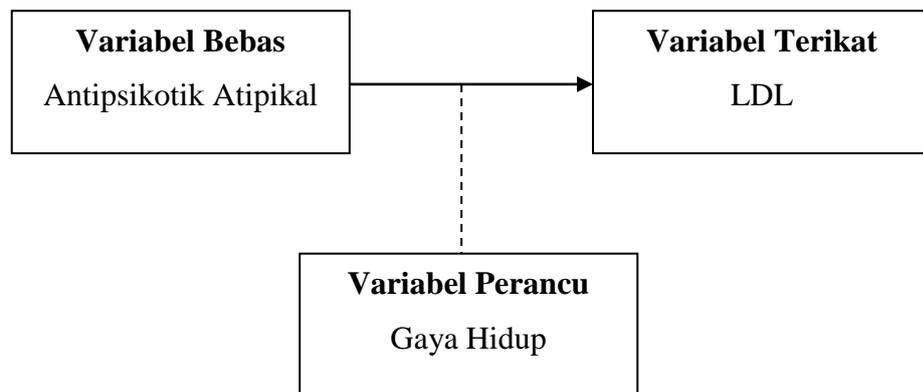
reseptor M3 juga berpengaruh dalam sensitivitas insulin dan uptake lipid ke dalam sel. Oleh karena terapi skizofrenia membutuhkan pemakaian antipsikotik atipikal yang lama maka *American Diabetes Association* (ADA) merekomendasikan pemantauan frekuensi lipid untuk mengidentifikasi pasien dislipidemia selama pemberian terapi antipsikotik paling sedikit dalam satu bulan.<sup>28</sup>

## 2.6 Kerangka Teori Penelitian



Gambar 2. Kerangka teori penelitian

## 2.7 Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 3. Kerangka Konsep Penelitian

### BAB III METODE PENELITIAN

#### 3.1 Defenisi Operasional

**Table 3.1 Defenisi Operasional**

No	Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
<b>Independen :</b>					
1	Antipsikotik	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Risperidon bekerja sebagai antagonis serotonin-dopamin, juga berikatan dengan reseptor <math>\alpha</math>-2 adrenergik serta <math>\alpha</math>-1 adrenergik.</li> <li>- Klozapin adalah antipsikotik yang bekerja sebagai reseptor antagonis serotonin 5HT2A dan D2</li> </ul>	Rekam medis	-Tunggal (Risperidon) -kombinasi (klozapin)	Nominal
<b>Dependen :</b>					
2	LDL ( <i>low-density lipoprotein</i> )	Kadar LDL dalam darah pasien yang diambil langsung menggunakan spuit atau vacutainer	Spektrofotometer	dalam satuan mg/dL	Numerik

Tabel 3.1 Definis Operasional

#### 3.2 Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian deskriptif analitik dengan menggunakan metode *cross-sectional* yang mengambil data variabel bebas variabel terikat pada satu waktu.

### 3.3 Waktu dan Tempat

#### 3.3.1 Waktu Penelitian

Tabel 3.2 Waktu Penelitian

No	Kegiatan	Bulan					
		Jun	Jul	Agst	Sep	Okt	Nov
1	Studi Literatur, Penyusunan Proposal						
2	Seminar Proposal						
3	Pengurusan Izin Etik Penelitian						
4	Pengambilan Data						
5	Pengolahan dan Analisis Data						
6	Penyusunan Laporan Hasil						
7	Seminar Hasil						

#### 3.3.2 Tempat Penelitian

Penelitian ini di laksanakan pada bulan juli dengan menggunakan fasilitas Laboratorium Kesehatan Upt. Labkes Dinkes Profinsi Sumatera Utara.

### 3.4 Populasi dan Sampel Penelitian

#### 3.4.1 Populasi

Populasi penelitian ini adalah pasien yang didiagnosa dengan Skizofrenia yang di rawat di bagian psikiatri RS Madani Sumatr Utara.

#### 3.4.2 Sampel

Untuk mengetahui besar sampel berdasarkan perbedaan kadar kolesterol LDL antara kelompok yang mendapat risperidon dan kelompok yang mendapat risperidon-klozapin, terlebih dahulu dihitung besar simpangan baku gabungan (Sg) adalah Simpangan baku gabungan dari kelompok yang dibandingkan. Simpangan baku gabungan (Sg) adalah simpang baku gabungan dari kelompok yang dibandingkan. Simpangan baku gabungan ini diperoleh dengan rumus sebagai berikut.<sup>29</sup> :

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

Keterangan :

Sg : Simpangan baku gabungan.

$Sg^2$  : Varian gabungan.

$S_1$  : Simpangan baku 2 kelompok dari penelitian sebelumnya.

$S^2$  : Simpangan baku 2 kelompok dari penelitian.

$n_1$  : Besar sampel kelompok 1 dari penelitian sebelumnya.

$n_2$  : Besar sampel kelompok 2 dari penelitian.

Dari rumus maka diperoleh hasil sebagai berikut:

$$\begin{aligned} (Sg)^2 & \frac{[S_1^2(n_1) + S_2^2(n_2 - 1)]}{n_1 + n_2 - 2} \\ & = \frac{[46,1^2(105 - 1) + 39,2^2(101 - 1)]}{105 + 101 - 2} \\ & = 1836,70 \\ S & = \sqrt{907,891836,70} \\ & = 42,85 \end{aligned}$$

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

$$\begin{aligned}
 n_1 = n_2 &= 2 \left( \frac{(z\alpha + z\beta)S}{x_1 + x_2} \right)^2 \\
 &= 2 \left( \frac{(1,64 + 0,84)30,13}{30} \right)^2 \\
 &= 12,4 > 13
 \end{aligned}$$

Besar sampel yang diperkirakan berdasarkan perbedaan kadar kolesterol LDL antara kelompok dimana masing-masing kelompok masing-masing kelompok yang mendapat risperidon 15 subjek dan kelompok yang mendapat risperidon-klozapin 15 subjek.

### 3.4.3 Kriteria Inklusi dan eksklusi

#### 3.4.4 Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah:

1. Pasien yang terdiagnosa dengan skizofrenia
2. Pasien yang menggunakan antipsikotik atipikal minimal 4 bulan
3. Pasien rawat jalan
4. Usia 15-55 tahun
5. Pasien bersedia menjadi sampel

#### 3.4.4.1 Kriteria Eksklusi

Kriteria Eksklusi pada penelitian ini adalah:

1. Pasien memiliki penyakit kronik seperti, tiroid, HIV, TB, Hepatitis, Covid-19 dan penyakit menular lainnya.
2. Pasien sedang tidak mengkonsumsi obat anti-dislipidemia.
3. Pasien dengan keadaan Obesitas
4. Pasien yang mengkonsumsi antipsikotik selain Risperidon dan Klozapin

### 3.5 Teknik pengumpulan data

Data yang digunakan dalam penelitian ini ada data primer, yang mana data ini diperoleh dari peneliti yang mengambil darah dari pasien langsung. Adapun Instrumen yang digunakan peneliti antara lain :

1. Sduit Injeksi
2. Tabung
3. Rak Tabung
4. Tourniquet
5. Alkohol
6. Kapas
7. Reagent LDL
8. Pipet
9. Sarung tangan
10. Masker
11. Alat tulis

### **3.5.1 Cara kerja**

Pelaksanaan penelitian ini meliputi persiapan, pengambilan data, pengolahan data, penyusunan hasil penelitian.

- a. Tahapan persiapan meliputi pengurusan izin penelitian dan komite etik Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumarera Utara Medan.
- b. Pengambilan data didahului dengan skrining dengan menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi dimintai persetujuan untuk mengikuti penelitian setelah mendapatkan informed consent. Kemudian yang memenuhi kriteria inklusi akan dibagi menjadi dua kelompok, dengan kelompok pertama adalah kelompok intervensi yang mendapat obat Risperidon 22 subjek dan kelompok kedua adalah yang mendapat risperidon dan klozapin sebanyak 22 subjek.
- c. Kelompok I adalah subjek yang mendapatkan terapi risperidon Tunggal.
- d. Kelompok II adalah subjek yang mendapatkan terapi risperidon yang dikombinasikan dengan klozapin.

### **3.6 pengolahan dan analisis data**

Data yang diperoleh pada penelitian akan dianalisis menggunakan program analisis statistik menggunakan uji komparatif yang sebelumnya dilakukan uji normalitas terlebih dahulu menggunakan *Kolmogorov smirnov*.

Pada penelitian ini uji normalitas didapatkan distribusi normal dan akan dilakukan uji komparatif menggunakan uji *Independent t-test*. Pengujian berfungsi untuk mengetahui perbandingan atau perbedaan antara kelompok variabel bebas berskala nominal dengan variabel terikat berskala numerik.

### **3.7 Alur Penelitian**

#### **3.7.1 Tahap Persiapan**

Tahap persiapan penelitian meliputi pengajuan judul, penyusunan proposal penelitian, konsultasi proposal dengan dosen pembimbing, seminar proposal, dan pengurusan izin etik penelitian.

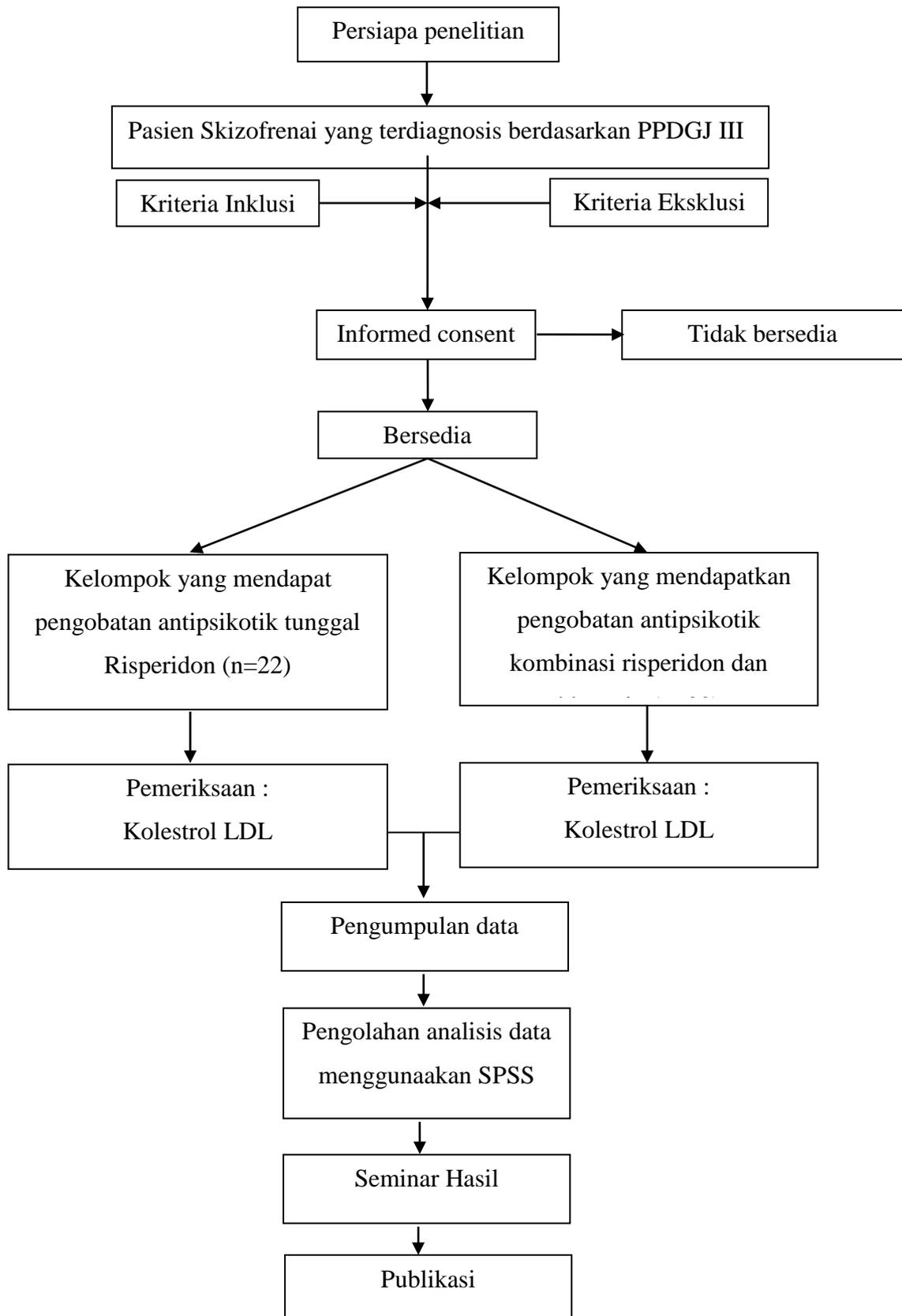
#### **3.7.2 Tahap Pelaksanaan**

Pada tahap pelaksanaan peneliti mengajukan izin ke instansi terkait. Kemudian peneliti melakukan pengambilan data di tempat penelitian.

#### **3.7.3 Tahap Akhir**

Tahap akhir penelitian meliputi pengumpulan semua data yang telah diperoleh dan melakukan analisis data menggunakan media statistik, serta menyusun hasil penelitian. Selanjutnya peneliti melakukan konsultasi hasil penelitian dengan dosen pembimbing dan melakukan seminar hasil

### 3.7.4 Kerangka Kerja



## **BAB IV**

### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

#### **4.1 Hasil Penelitian**

Penelitian ini dilakukan di RSUD Madani Medan Sumatera Utara yang berlokasi di Jl. Arief Raman Hakim No. 168, Sukarai I, Kec. Medan Area, Kota Medan Sumatera Utara, telah mendapat izin etik penelitian, dengan no. 698KEPK/FKUMSU/2021. Jenis penelitian ini adalah deskriptif analitik dengan rancangan penelitian yang digunakan adalah studi *cross sectional*, yang bertujuan untuk mengetahui perbedaan kadar LDL pada pasien skizofrenia yang menggunakan antipsikotik tunggal dan antipsikotik kombinasi. Responden penelitian ini adalah pasien skizofrenia yang di Rawat Jalan di RSUD Madani yang berjumlah sebanyak 30 pasien, dengan masing-masing 15 responden menggunakan antipsikotik atipikal tunggal dan 15 responden menggunakan antipsikotik kombinasi. Penelitian ini melakukan pengambilan darah vena pada responden yang menggunakan antipsikotik tunggal dan kombinasi untuk melihat kadar LDL. Sebelum dilakukannya pengambilan darah peneliti telah melakukan *informed consent* kepada responden dan meminta menandatangani lembar persetujuan.

##### **4.1.1 Karakteristik Subjek Penelitian**

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

**Tabel 4.1 Distribusi data pasien Skizofrenia**

<b>Data Pasien</b>	<b>Frekuensi</b>	<b>Presentase</b>
	<b>(n)</b>	<b>(%)</b>
<b>Jenis Kelamin</b>		60
Laki-laki	18	40
Perempuan	12	
<b>Usia</b>		
18 -27 tahun	5	16,7%
28 -37 tahun	13	43,3%
38 -47tahun	8	26,7 %
48 -57tahun	2	6,7 %
58-63 tahun	2	6,7 %
<b>Jenis Obat</b>		
Tunggal	15	50 %
Kombinasi	15	50 %
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>100 %</b>

tabel 4.1 dapat dilihat dari demografi pasien skizofrenia yang ada di RSU. Madani, didapati jenis kelamin laki-laki lebih banyak dengan jumlah 18 orang dan perempuan sebanyak 12 orang. Berdasarkan rentang usia, Kelompok usia 28-37 tahun berjumlah 13 orang dan paing sedikit pada umur 48-57 tahun dan 58-63 yang masing-masing berjumlah 2 orang.

#### **4.1.2 Data Demografi Berdasarkan Jenis Kelamin Pasien Dengan Skizofrenia yang Menggunakan Antipsikotik Tunggal dan Kombinasi**

Berikut adalah hasil data penelitian yang dilakukan pada pasien dengan skizofrenia berdasarkan jenis kelamin yang menggunakan antipsikotik tunggal dan kombinasi.

**Tabel 4.2 Data Jenis Kelamin Pasien Dengan Skizofrenia yang Menggunakan Antipsikotik Tunggal dan Kombinasi**

Jenis Kelamin	Antipsikotik				Total	N
	Tunggal (Risperidon)		Kombinasi (Klozapin)			
	N	%	N	%		
Laki-Laki	7	23.3	11	36.7	60.0	18
Perempuan	8	26.7	4	13.3	40.0	12
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>50.0</b>	<b>15</b>	<b>50.0</b>	<b>100</b>	<b>30</b>

Berdasarkan hasil tabel 4.2 diatas dimana jenis kelamin terbanyak dijumpai pada pasien dengan skizofrenia yang menggunakan antipsikotik, jenis kelamin laki-laki yang menggunakan antipsikotik tunggal 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 LDL Berdasarkan Jenis Kelamin**

Jenis Kelamin	N	Presentase (%)	Kadar LDL			
			Tunggal Tertinggi (mg/dl)	Tunggal Terendah (mg/dl)	Kombinasi tertinggi (mg/dl)	Kombinasi Terendah (mg/dl)
Laki-laki	18	60%	144	32	292	103
Perempuan	12	40%	125	44	234	15

Berdasarkan hasil tabel 4.3 diatas pada pasien laki-laki yang menggunakan antipsikotik tunggal dengan kadar LDL tertinggi adalah 144 mg/dl dan terendah dengan nilai 32 mg/dl, sedangkan antipsikotik kombinasi nilai tertinggi adalah 292 mg/dl dan terendah adalah 103 mg/dl. Pada pasien perempuan yang menggunakan antipsikotik tunggal didapati kadar LDL tertinggi adalah 125 mg/dl dan terendah dengan nilai 44, sedangkan pada pasien yang menggunakan antipsikotik kombinasi didapati nilai tertinggi adalah 234 mg/dl dan nilai terendah adalah 15 mg/dl.

#### 4.1.3 Data Demografi Berdasarkan Usia Pasien Dengan Skizofrenia yang Menggunakan Antipsikotik Tunggal dan Kombinasi

Berikut adalah hasil data penelitian yang dilakukan pada pasien dengan skizofrenia berdasarkan usia yang menggunakan antipsikotik tunggal dan kombinasi.

**Tabel 4.4 Data Usia pasien Dengan Skizofrenia yang Menggunakan Antipsikotik Tunggal dan Kombinasi**

Usia	Antipsokotik				Total %	Total N
	Tunggal		Kombinasi			
	(Risperidon )		(Klozapin)			
	N	%	N	%		
18-27 Tahun	1	3.3	4	13.3	16.7 %	5
28-37 Tahun	6	20.0	7	23.3	43.3 %	13
38-47 Tahun	6	20.0	2	6.7	26.7 %	8
48-57 Tahun	1	3.3	1	3.3	6.7 %	2
58-63 Tahun	1	3.3	1	3.3	6.7 %	2
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>50.0</b>	<b>15</b>	<b>50.0</b>	<b>100 %</b>	<b>30</b>

Berdasarkan hasil tabel 4.4 diatas dimana usia pasien dengan skizofrenia yang menggunakan antipsikotik, pada usia 18-27 tahun yang meggunakan antipsikotik tunggal sebanyak 1 orang (3,3%) dan antipsikotik kombinasi sebanyak 4 orang (13.3%), usia 28-37 tahun yang menggunakan antipsikotik tunggal sebanyak 6orang (20%) dan anipsikotik kombinasi sebanyak 7 orang (23.3%), usia 38-47 tahun yang menggunakan antipsikotik tunggal sebanyak 6 orang (20%) dan anipsikotik kombinasi sebanyak 2 orang (6.7%), usia 48-57 tahun yang menggunakan antipsikotik tunggal sebanyak 1 orang (3.3%) dan anipsikotik kombinasi sebanyak 1 orang (3.3%), dan usia 58-63tahun yang menggunakan antipsikotik tunggal sebanyak 1 orang (3.3 %) dan anipsikotik kombinasi sebanyak 1 orang (3.3%).

**Tabel 4.5 Karakteristik Kadar LDL Berdasarkan Usia**

Usia	N	%	Kadar LDL			
			Antipsikotik Tunggal		Antipsikotik Kombinasi	
			tertinggi	terendah	Tertinggi	Terendah
18 – 27	5	16.7 %	172	44	205	151
28 – 37	13	43.3 %	144	32	234	103
38 – 47	8	26.7 %	111	37	292	201
48 – 57	2	6.7 %	-	51	168	-
58 – 63	2	6.7 %	-	51	204	-
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>100</b>				

Berdasarkan hasil tabel 4.5 diatas didapatkan usia 18-27 tahun kadar LDL dengan antipsikotik kombinasi tertinggi sebesar 205 mg/dl, dan terendah sebesar 151 mg/dl. Sedangkan, pada penggunaan antipsikotik tunggal didapati kadar LDL tertinggi adalah sebesar 172 mg/dl, dan terendah sebesar 44mg/dl. Usia 28-37 tahun kadar LDL dengan antipsikotik tunggal tertinggi sebesar 144mg/dl dan terendah sebesar 32 mg/dl sedangkan kombinasi tertinggi yaitu 234 mg/dl, dan terendah 103 mg/dl. Pada kelompok usia 38-47 tahun kadar LDL dengan antipsikotik tunggal sebesar 111 mg/dl dan terendah 37 mg/dl sedangkan pada kombinasi didapati tertinggi sebesar 292 mg/dl dan terendah 201 mg/dl. Pada kelompok usia 48-57 tahun kadar LDL dengan antipsikotik tunggal terendah sebesar 51mg/dl. Sedangkan, pada antipsikotik kombinasi didapati hasil tertinggi sebesar 168mg/dl. Pada kelompok usia 58-63 tahun kadar LDL dengan antipsikotik tunggal terendah sebesar 51 mg/dl dan pada kombinasi tertinggi sebesar 204 mg/dl.

#### 4.1.4 Hasil Analisa Data *independent T-Test* Kadar LDL Pasien Skizofrenia dengan Antipsikotik Tunggal dan Kombinasi

Hasil uji normalitas pada hasil data penelitian ini yaitu sebagai berikut

**Tabel 4.6 Uji Normalitas**

Kadar LDL	Antipsikotik	N	P Value
		Tunggal	15
	Kombinasi	15	

Hasil tabel 4.6 uji normalitas didapatkan nilai  $p=0.884$  ( $P>0.05$ ) sehingga data berdistribusi normal dan memenuhi untuk melakukan uji Independent T-Test.

**Tabel 4.7 Hasil Analisa Data *Independent T-Test***

Kadar LDL	Antipsokotik				Total	P
	Tunggal (Risperidon)		Kombinasi (Klozapin)			
	N	%	N	%		
Rendah	2	6.7	0	0.0	6.7	0.001
Normal	10	33.3	3	10.0	43.3	
Tinggi	3	10.0	12	40.0	50.0	
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>50.0</b>	<b>15</b>	<b>50.0</b>	<b>100</b>	

Berdasarkan tabel 4.7 diatas didapatkan pasien dengan kadar LDL rendah yang menggunakan antipsikotik tunggal sebanyak 2 orang (6.7%), LDL normal dengan antipsikotik tunggal sebanyak 10 orang (33.3%) dan antipsikotik kombinasi sebanyak 3 orang (10%), dan LDL Tinggi yang menggunakan antipsikotik tunggal sebanyak 3 orang (10%) dan antipsikotik kombinasi sebanyak 12 orang (40%).

Hasil uji *Independent T-Test* terhadap penggunaan antipsikotik tunggal dan kombinasi terhadap kadar LDL pasien skizofrenia didapatkan  $p=0.001$  ( $P\leq 0.05$ ) sehingga terdapat perbedaan yang bermakna antara pemberian antipsikotik terhadap kadar LDL pasien skizofrenia.

## 4.2 Pembahasan

Hasil dari penelitian ini didapati pasien dengan skizofrenia paling banyak diderita oleh laki-laki sebanyak 18 orang (60%) dan perempuan sebanyak 12 orang (40%), responden laki-laki dengan skizofrenia yang menggunakan antipsikotik tunggal sebanyak 7 orang (23.3%) dan antipsikotik kombinasi sebanyak 11 orang (36.7%), sedangkan pada responden perempuan yang menggunakan antipsikotik tunggal sebanyak 8 orang (26.7%) dan antipsikotik kombinasi sebanyak 4 orang (13.3%). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Lee dkk, di Singapore dimana didapatkan hasil 36,5% orang mengalami skizofrenia yang mengonsumsi antipsikotik dimana didominasi oleh laki-laki sebanyak 40,8% dan wanita sebanyak 32,2%. Penelitian yang dilakukan Omamurhomu di Nigeria dimana kelompok perlakuan menggunakan klozapin sebanyak 11 responden (42,11%) adalah laki-laki dan 8 responden (57,89%) adalah perempuan dan pada responden yang diberikan risperidon didapati sebanyak 5 responden (50%) adalah laki-laki dan 5 responden (50%) adalah perempuan. Jumlah pasien dengan skizofrenia pada penelitian ini sesuai dengan penelitian terdahulu dimana laki-laki cenderung memiliki prevalensi yang lebih tinggi mengalami skizofrenia dibanding perempuan, dikarenakan adanya pengaruh antidopaminergik estrogen pada perempuan. Estrogen memiliki efek pada aktivitas dopamin di nukleus akumben dengan cara menghambat pelepasan dopamin. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh kaplan, didapatkan bahwa perempuan memiliki fungsi sosial yang baik dibandingkan dengan laki-laki yang menyebabkan laki-laki cenderung lebih mudah mengalami skizofrenia.<sup>30,31,32</sup>

Hasil penelitian berdasarkan usia pada pasien dengan skizofrenia, didapatkan pasien dengan skizofrenia terbanyak adalah pada usia 28-37 tahun yaitu 13 orang (43,3%), dengan pasien yang menggunakan antipsikotik tunggal sebanyak 6 orang (20.0%) dan antipsikotik kombinasi sebanyak 7 orang (23.3%), hal ini sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya yang menunjukkan umur terbanyak adalah kelompok umur 36-45 tahun sebanyak 16 orang (34,3%) yang mendapat pengobatan antipsikotik kombinasi dan yang mendapat pengobatan antipsikotik tunggal umur 36-45 tahun sebanyak 17 orang (36,9%). Hasil

penelitian ini sesuai dengan teori yang disampaikan oleh Kaplan, bahwa 90% pasien dalam pengobatan skizofrenia adalah antara usia 15-55 tahun. Pada penelitian sebelumnya terdapat beberapa rentang usia pada insidensi skizofrenia dengan insiden terbanyak 26-48 tahun sebesar 38,3%. Insidensi skizofrenia dapat dipicu oleh berbagai faktor seperti cedera otak, trauma dan tekanan sosial pada umur dewasa muda.<sup>28</sup>

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara pemberian antipsikotik tunggal dan kombinasi pada pasien skizofrenia terhadap kadar LDL dengan nilai  $p=0.001$  ( $p<0.05$ ). Pada penelitian ini dijumpai tingginya kadar LDL pada pasien skizofrenia yang menggunakan antipsikotik atipikal kombinasi bila dibandingkan dengan pasien yang menggunakan antipsikotik atipikal tunggal, hal ini karena mekanisme antipsikotik atipikal kombinasi bekerja sebagai antagonis  $\alpha_1$  adrenergik dengan cara memblokir reseptor  $\alpha_1$  adrenergik yang dapat menyebabkan sedasi sehingga terjadi penurunan aktivitas fisik sehingga dapat meningkatkan kadar LDL. Sesuai dengan penelitian yang dilakukan di Sumatera Utara, dimana kadar LDL antara kelompok yang mendapat antipsikotik atipikal kombinasi dibandingkan dengan kelompok kontrol ditemukan pasien yang mendapatkan pengobatan antipsikotik atipikal salah satunya risperidon secara statistik dijumpai perbedaan bermakna. Pada Penelitian ini tampak antipsikotik atipikal kombinasi lebih banyak menyebabkan peningkatan kadar LDL pasien dengan skizofrenia. Berdasarkan penelitian sebelumnya menyatakan bahwa klopazin dan olanzapin merupakan antipsikotik atipikal yang paling erat berhubungan dengan peningkatan kadar LDL, namun seluruh antipsikotik mempunyai efek dalam meningkatkan kadar LDL dikarenakan oleh adanya aksi yang berbeda terhadap reseptor serotonergik, dopaminergik, kolinergik, histaminergik dan sistem neurotransmiter lainnya. Sesuai dengan penelitian sebelumnya dimana membandingkan efek klopazin dan risidone pada profil lipid pasien dengan skizofrenia dimana didapatkan peningkatan signifikan dalam serum LDL, TG dan penurunan HDL yang signifikan. Hal ini dapat menyebabkan terjadinya dislipidemia pada pasien dengan gangguan skizofrenia.<sup>32,33,34</sup>

Pada penelitian terdahulu pemberian klopazin menyebabkan peningkatan densitas sel immunoreaktif neuropeptida-Y pada nukleus arkuata akibat dari kerja antagonis 5HT<sub>2C</sub> yang menyebabkan disinhibisi dari neuron neuropeptida-Y. Beberapa penelitian terdahulu membuktikan keterlibatan dopamin dalam perilaku makan hal ini terjadi karena dorsal striatum dan ventral striatum diinervasi oleh dopamin, dimana kedua daerah tersebut berhubungan dengan regulasi kalori, efek *reward* makanan dan penggunaan antipsikotik. Pelepasan dopamin pada sejumlah area seperti nucleus accumbens meningkat oleh adanya penggunaan antipsikotik. Sejumlah penelitian memperlihatkan bahwa peningkatan dopamin di nucleus accumbens secara umum berhubungan dengan profil lipid berupa LDL, trigliserida dan kolestrol total.<sup>35,36</sup>

Pada penelitian terdahulu terjadi perubahan kadar profil lipid sebelum dan sesudah pemberian pengobatan antipsikotik quetiapin XR dan risperidon pada pasien skizofrenia, dimana terjadi peningkatan kolesterol total, trigliserida, LDL dan penurunan HDL. Terjadi peningkatan kadar profil lipid pada pemakaian antipsikotik quetiapin XR, risperidon, dan antipsikotik yang lain kemungkinan disebabkan oleh interaksi reseptor serotonin 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, dan reseptor histamin H1, reseptor GABAa1, dan benzodiazepine *binding site* yang menyebabkan terjadinya gangguan metabolik. Pada beberapa data dari beberapa kepustakaan yang salah satunya adalah Huang dkk, menunjukkan bahwa 13-85% pasien skizofrenia yang diobati menggunakan klopazin yang mengalami peninggian kadar LDL.<sup>28,37,38,39</sup>

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Makeen, dkk. yang membandingkan kadar LDL antara kelompok yang mendapat antipsikotik atipikal kombinasi olanzapin dengan kelompok tunggal, melaporkan kelompok yang diberikan antipsikotik kombinasi yang salah satunya adalah risperidon mengalami peningkatan kadar LDL. Sesuai pada penelitian yang dilakukan oleh Omamuomu, dkk. yang menemukan perubahan signifikan pada profil lipid ( peningkatan TC, TG, LDL, dan Kolestrol total) pada akhir 12 minggu pada penggunaan antipsikotik kombinasi. Temuan ini serupa dengan penelitian di amerika yang membandingkan efek antipsikotik atipikal klopazin,

risperidon, quetiapin, dan olanzapin dengan antipsikotik tipikal yaitu haloperidol dan fluphenazin pada profil lipid. Pada 212 pasien ditinjau 2,5 tahun sebelum dan setelah memulai pengobatan antipsikotik, kelompok yang menggunakan antipsikotik atipikal kombinasi mengalami peningkatan profil lipid yang signifikan. Pada penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Syahputra I dan Nuralita SN, di Sumatera Utara pada tahun 2020 dijumpai perbedaan bermakna antara pemakaian obat antipsikotik atipikal risperidon dengan antipsikotik tipikal tunggal haloperidol terhadap kadar kolesterol. Berdasarkan hasil diperoleh pemakaian antipsikotik dijumpai peninggian pada kadar kolesesterol khususnya pada penggunaan risperidon lebih tinggi dibandingkan dengan haloperidol dengan rerata kadar kolesterol total yang menggunakan risperidon adalah 192.4 mg/dl dan rerata kadar kolesterol total pada penggunaan haloperidol adalah 139,7. Peninggian kadar kolesterol pada pemakaian risperidon disebabkan karena pengaruh antipsikotik atipikal yang menginduksi perubahan dari *Acetyl-CoA* menjadi kolesterol. Terdapat sekitar 20 enzim yang berperan dalam mengubah *Acetyl-CoA* menjadi kolesterol, salah satu jalur antipsikotik dalam mengubah *Acetyl-CoA* menjadi kolesterol adalah jalur lanosterol, *7-dehydrocholesterol reductase* (DHCR7) punya 2 peran dalam pembentukan kolesterol, yang pertama adalah DHRC7 mampu mengubah *7-dehydrocholesterol* menjadi kolesterol dan yang kedua DHRC7 mampu mengubah *7-dehydrocholesterol* menjadi demosterol yang nantinya demosterol akan berubah menjadi kolesterol.<sup>39,40,41</sup>

Hasil dari penelitain terdahulu sesuai dengan penelitian ini dimana didapati peningkatan LDL yang signifikan terhadap pasien dengan skizofrenia yang menggunakan antipsikotik atipikal kombinasi dibandingkan antipsikotik tunggal. Hal ini dapat disebabkan oleh blokade terhadap reseptor dopamin D2 dan D3 yang merupakan mekanisme potensial lain terhadap pengaruh peningkatan LDL yang diinduksi antipsikotik, misalnya blokade resptor D2 mempunyai efek yang kuat terhadap perilaku makan. Berkenaan dengan antipsikotik, perubahan dalam metabolisme lipid terkait dengan struktur tiga cincin derivat dibenzodiazepin (klozapin, quetiapin, dan olanzapin) memunculkan suatu ruang konfigurasi yang terlibat dalam efek samping pada gangguan metabolisme lipid.<sup>40</sup>

Peningkatan kadar LDL pada pasien skizofrenia juga perlu ditelusuri riwayat pasien lebih lanjutnya mengenai gaya hidup, pola perilaku seperti merokok, diet makanan pasien yang kurang baik dan faktor genetik. Beberapa data genetik juga menunjukkan peranan *G-Protein signaling*, *leptin signaling*, dan aktifitas reseptor leptin, *melanin-concentrating hormone signaling* dan aktifitas reseptor kanabinoid terhadap obat-obat antipsikotik yang menginduksi kadar lipid. 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*).<sup>37</sup>

### **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 dan tidak adanya pengukuran sebelum pengujian.

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Kesimpulan Penelitian**

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. Jenis kelamin pasien laki-laki dengan gangguan skizofrenia yang berobat rawat jalan di RSUD. Madani lebih banyak yaitu 18 responden (60%) dibandingkan dengan jenis kelamin perempuan.
2. Usia pasien skizofrenia terbanyak adalah pada usia 28-37 tahun yaitu 13 orang (43,3%).
3. Kadar LDL dijumpai lebih tinggi pada responden yang menggunakan antipsikotik kombinasi yaitu 12 responden (40%) dibandingkan dengan penggunaan antipsikotik tunggal.
4. Terdapat perbedaan bermakna antara pasien yang menggunakan antipsikotik kombinasi dan antipsikotik tunggal dimana didapatkan peningkatan kadar LDL pada pasien skizofrenia yang menggunakan antipsikotik kombinasi.

#### **5.2 Saran Penelitian**

1. Dengan adanya studi ini diharapkan klinisi tidak hanya memfokuskan perhatian pengobatan pada skizofrenia saja, tetapi juga memperhatikan efek samping akibat dari penggunaan obat antipsikotik yang diberikan kepada pasien.
2. Sebaiknya para klinisi melakukan evaluasi kadar profil lipid pada pasien-pasien yang diobati dengan klorazepin dan risperidon, mengingat klorazepin dan risperidon dapat menyebabkan perubahan pada kadar profil lipid.

3. Bagi Penelitian lanjutan disarankan untuk menambah variabel-variabel yang berkaitan sehingga bisa dilanjutkan.
4. Diharapkan dapat menambah wawasan masyarakat akan penggunaan dan efek samping obat antipsikotik atipikal maupun tipikal.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Zahnia S, Sumekar DW, Kedokteran F, Lampung U, Ilmu B, Komunitas K, et al. Kajian Epidemiologis Skizofrenia Epidemiologic Study of Schizophrenia. *J Kedokt.* 2013;
2. Manado R, Januari P, Jarut YM, Wiyono WI. Tinjauan Penggunaan Antipsikotik pada Pengobatan Skizofrenia di Rumah Sakit prof . DR . V . L . 2013;2(03):54–7.
3. Laksono JP, Sinuraya RK. Farmaka Farmaka. *Rev Artik Polimorfisme Gen Serotonin Mempengaruhi Pengobatan Risperidon dan Klozapin Pada Pasien Ski James.* 2018;16.
4. Padmasari S. Evaluasi Rasionalitas pada Pasien Skizofrenia di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Jiwa Grhasia Yogyakarta ,2017. 2017;1(1):25–32.
5. Gallego, J. A., Nielsen, J., De Hert, M., Kane, J. M. & Correll, C. U. Safety And Tolerability Of Antipsychotic Polypharmacy. *Expert Opin. Drug Saf.* 11, 527–542 (2012).
6. Fleischhacker, W. W. & Uchida, H. Critical Review Of Antipsychotic Polypharmacy In The Treatment Of Schizophrenia. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 17, 1083– 1093 2014.
7. Indriani A, Ardiningrum W, Febrianti Y. Studi Penggunaan Antipsikotik pada Pada pasien Skizofrenia di Rumah Sakit Yogyakarta. *Majalah Farmasetika*, 4 (Suppl 1) 2019, 201 – 211
8. Manado DIK, Warouw SM. Gambaran Kadar Low Density Lipoprotein (LDL) pada Siswa-Siswi Overweight dan Obesitas. 2012;(Ldl):69–76.
9. Kaushal J, Bhutani G, Gupta R. Comparison of Fasting Blood Sugar and Serum Lipid Profile Changes After Treatment with Atypical Antipsychotics Olanzapin and Risperidon. 2012;53(7):488–92.
10. Rasool S, Zeeshan M, Erum A, Zafa MZ. Schizophrenia : An overview. *Clin Pract.* 2018;15(5):847-851.
11. Patel KR, Cherian J, Gohil K. Schizophrenia : Overview and Treatment Options. 2014;39(9):638-645.
12. St P, Kondej M, Kaczor AA. Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. *Molecules.* 2018;23(2807):1-29. doi:10.3390 molecules 23082087
13. Schooler NR. Negative Symptoms in Schizophrenia : A Review and Clinical Guide for Recognition , Assessment , and Treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020;16:519-534.
14. Tripathi A, Kar SK, Shukla R. Cognitive Deficits in Schizophrenia : Understanding the Biological Correlates and Remediation Strategies. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2018;16(1):7-17.
15. Maslim R. *Buku Saku Diagnosis Gangguan Jiwa - PPDGJ III Dan DSM V.*; 2013.
16. Elvira SD, Hadisukanto G. *Buku Ajar Psikiatri.* 3rd ed. Jakarta: Badan Penerbit FKUI; 2018.
17. Willner K, Vasan S, Abdijadid. S. Atypical Antipsychotic Agents. NCBI StatPearls.
18. Katzung BG. *Basic & Clinical Pharmacology.* 14th ed. Philadelphia: McGrawHill Medical; 2018.
19. Pamungkas RJ. *Penggunaan Antipsikotik Pada Skizofrenia.* Banda Aceh: Bagian Psikiatri, Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/Rumah Sakit Umum dr. Zainoel Abidin, Banda Aceh; 2013.
20. Dania H, Faridah IN, Rahmah KF, Abdulah R, Barliana MI, Perwitasari DA. Hubungan Pemberian Terapi Antipsikotik terhadap Kejadian Efek Samping Sindrom Ekstrapiramidal pada Pasien Rawat Jalan di Salah Satu Rumah Sakit di Bantul,

- Yogyakarta. *J Farm Klin Indones*. 2019;8(1). doi:10.15416/ijcp.2019.8.1.19
21. Lally J, Maccabe JH. Antipsychotic medication in schizophrenia : a review. *Br Med Bull*. 2015;(May):169-179. doi:10.1093/bmb/ldv017
  22. Grossman SC, Porth CM. *Porth's Pathophysiology : Concepts of Altered Health States*. 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2014.
  23. National Institute of Health. ATP III Guidelines At-A-Glance Quick Desk Reference. National Institute of Health.
  24. Acuña-Aravena M, Cohen DE. Lipoprotein Metabolism and Cholesterol Balance. *Liver*. 2020:255-267. doi:10.1002/9781119436812.ch22
  25. Muray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA. Biokimia Harper : Lipid yang Penting Secara Fisiologi. Ed.29.Jakarta : EGC 2014.
  26. Arsana PM, Rosandi R, Manaf A, Budhiarta A, Permana H. Pedoman Pengelolaan Dislipidemi di Indonesia 2019. *Pb Perkeni*. 2019:9.
  27. Olose EO, Edet J, Igwe MN, Chukwujekwu DC, Aguocha MC, Uwakwe R. Dyslipidaemia and Medical Outcome ( Health Related Quality of Life ) in Patients with Schizophrenia Taking Antipsychotics in Enugu , Nigeria. *Hindawi Psychiatry J*. 2017;2017.
  28. Barus RF. Perbedaan Profil Lipid Yang Mendapat Pengobatan Quetiapin Extended Release Dan Risperidon Pada Orang Dengan Skizofrenia. 2017.
  29. Leon JD, Susce MT, Johnson M, Hardin M, Pointer L, Ruano G, et.al. A Clinical Study of the association of antipsychotics with Hyperlipidemia. *Schizophrenia Research* 92(2007); 95-102.
  30. Lee, J, Nurjono, M., Wong, A., & Salim, A. Prevalance Of Metabolic Syndrome in Patients with Schizophrenia in Singapore: A multicenter nationwide cross-sectional study. *Psychiatry Investig*. 2017;3(2);457–462.
  31. Idonije, O., Festus, O., Akpamu, U., Okhiai, O., Iribhogbe, O., & Iyalomhe, G. (Studi Komparatif Efek Klozapin dan Risperidon Monoterapi pada Profil Lipid Pasien Skizofrenia di Nigeria. 2018;2(1);1-15
  32. Omamurhomu Olose, E., Edet, J., Chidozie God, D., & Uwakwe, R. Dislipidemia dan Hasil Medis (Kualitas Kesehatan Terkait Kesehatan) pada Pasien dengan Skizofrenia yang Menggunakan Antipsikotik di Enugu, Nigeria. *Jurnal Psikiatri*.2017;1(3);120-132
  33. 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
  34. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, infant MC, Weiden PJ. Antipsychotics-induced weight gain: a comprehensive research synthesis.*Am J Psychiatry* 2019;156:1686-1696
  35. Fenton WS, Chafez MR :Medication induced Weight gain and dyslipidemia in patients with Schizophrenia. *Am J Psychiatry*.2016;163:10
  36. Nasrallah AH. Atypical antipsychotics- induced metabolic side effects: insight from receptorbinding pofile. *Molecular psychiatry*.2018;(13);27-35
  37. Moghadamnia M. Metabolic effect of Olanzapin medication on weight gain. *Life Science journal* 2017;10(3)
  38. Huang TL, Lu CY. Correlation between Weight Changes and Lipid Profile Changes in Schizophrenic Patient after Antipsychotics Therapy.*Chang Gung Med J*. 2017; 30:26-32.
  39. Hert MD, Detraux J, Winkel RV, Yu W, Correll CU. Metabolic and Cardiovascular Adverse Effects Associated with Antipsychotic Drugs. *Endocrinol*.2016;2(4);114-126

40. Teixeira PJR, Rocha FL. Metabolic side effects of antipsychotics and mood stabilizers. Review Article. 2016,p. 1-22.
41. Syahputra I, Nuralita NS. Perbedaan Kadar Total Kolesterol Terhadap Pemakain Obata Haloperidol dan Risperidon Pada Pasien Skizofrenia di RSUD Prof. DR. M. Ildrem. 2020.

## Lampiran 1 *Ethical Clearance*



**UMSU**  
*Siagap | Cerdas | Berprestasi*

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 : 698KEPK/FKUMSU/2021

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :  
 The Research protocol proposed by

Peneliti Utama : Safriwan Toniara  
 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 ANTIPSIKOTIK KOMBINASI TERHADAP KADAR LDL PADA PASIEN SKIZOFRENIA"**  
**"COMPARISON USAGE OF SINGLE ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS AND COMBINATION ANTIPSYCHOTICS ON LDL LEVELS IN SCHIZOPHRENIC 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 Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion / Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicator of each standard*

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 17 November 2021 sampai dengan tanggal 17 November 2022  
 The declaration of ethics applies during the periode November 17, 2021 until November 17, 2022

Medan, 17 November 2021  
 Ketua



Dr. dr. Nurfady, MKT

## Lampiran 2 Izin Penelitian

**RUMAH SAKIT UMUM Madani MEDAN**

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

**SURAT KETERANGAN**  
**NO : 151/ SKet / A / RSUM / XI / 2021**

Hal Survei Penelitian

Kepada Yth,

Direktur Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Di Tempat

Dengan hormat,

Perihal izin Survei, maka dengan ini kami sampaikan bahwa nama yang tersebut di bawah ini *Disetujui* untuk melakukan Survei Penelitian di RSU Madani Medan.

Adapun nama Mahasiswa/i Tersebut Adalah Sebagai Berikut :

Nama : Safriwan Toniara

NIM : 1808260073

Judul : Perbandingan Antipsikotik Tunggal Dan Antipsikotik Kombinasi Terhadap Kadar LDL 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 INFORMED CONSENT**

#### **LEMBAR PENJELASAN KEPADA CALON RESPONDEN PENELITIAN**

Assalamu'alaikum Wr.Wb/Salam Sejahtera

Perkenalkan, nama saya Safriwan Toniara, mahasiswa program studi pendidikan dokter (S1) di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Saya sedang melakukan penelitian yang berjudul "Perbandingan Penggunaan Antipsikotik Atipikal Tunggal dan Kombinasi Terhadap Kadar LDL Darah Pada Pasien Skizofrenia".

Skizofrenia merupakan gangguan mental yang ditandai dengan pola pikir yang tidak teratur, delusi, halusinasi, perubahan perilaku yang tidak tepat serta adanya gangguan fungsi psikososial.

Obat antipsikotik terbagi menjadi dua golongan, yaitu antipsikotik tipikal seperti haloperidol, chlorpromazine, sulpirid yang berguna untuk mengontrol gejala halusinasi, waham dan perilaku aneh yang tidak bisa terkendalikan. Obat antipsikotik atipikal seperti risperidon, clozapin, olazapin berguna untuk mengontrol gejala halusinasi, waham, perilaku yang tidak terkendalikan, selalu menyendiri dan gangguan proses berpikir yang lambat. Pengobatan skizofrenia ini memerlukan waktu yang lama sehingga akan menyebabkan efek samping, salah satunya adalah terhadap kelainan metabolisme. Untuk itu peneliti ingin melihat apakah ada peningkatan kadar gula darah dari penggunaan obat antipsikotik yang dikonsumsi pasien dari golongan atipikal tunggal yaitu risperidon maupun kombinasi, risperidon dan clozapin.

Pada penelitian saya akan melakukan wawancara dan pengambilan darah melalui pemeriksaan laboratorium darah responden untuk melihat kadar glukosa darah. Partisipasi dari responden bersifat sukarela dan tanpa adanya paksaan. Setiap data yang ada dalam penelitian ini akan dirahasiakan dan digunakan untuk kepentingan penelitian. Untuk penelitian ini responden tidak dikenakan biaya apapun, bila terdapat efek samping dari penelitian ini berupa pembengkakan pada

bagian bekas suntik pengambilan darah dan rasa nyeri serta membutuhkan penjelasan lebih lanjut maka dapat menghubungi saya:

Nama: Safriwan Toniara

Alamat: Jl. Pimpong No.22 Medan No. Hp/Wa: 082160702902

Terimakasih saya ucapkan kepada responden yang telah ikut berpartisipasi dalam penelitian ini. Keikutsertaan para responden dalam penelitian ini akan menyumbangkan hal yang sangat bermanfaat bagi ilmu pengetahuan.

Setelah memahami berbagai hal menyangkut penelitian ini diharapkan para responden bersedia mengisi lembar persetujuan yang telah saya persiapkan.

Medan, 2021  
peneliti

(Safriwan Toniara)

## INFORMED CONSENT

(LEMBAR PERSETUJUAN RESPONDEN)

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 Glukosa Darah Pada Pasien Skizofrenia.”, dan setelah mendapat kesempatan tanya jawab tentang segala sesuatu yang berhubungan dengan penelitian ini, maka dengan ini saya secara sukarela saya bersedia menjadi responden dalam penelitian ini.

Menyetujui Wali/Orang tua

Medan,

2021

Responden

## Lampiran 4 Hasil Analisis Statistik

### Jenis Kelamin

**Case Processing Summary**

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

**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

**Case Processing Summary**

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Usia * antipsikotik	30	100.0%	0	0.0%	30	100.0%

## Usia \* antipsikotik Crosstabulation

			antipsikotik		Total
			Tunggal (Risperidon)	Kombinasi (Klozapin)	
Usia	18-22 tahun	Count	0	2	2
		% within Usia	0.0%	100.0%	100.0%
		% within antipsikotik	0.0%	13.3%	6.7%
		% of Total	0.0%	6.7%	6.7%
	23-27 tahun	Count	1	2	3
		% within Usia	33.3%	66.7%	100.0%
		% within antipsikotik	6.7%	13.3%	10.0%
		% of Total	3.3%	6.7%	10.0%
	28-32 tahun	Count	2	4	6
		% within Usia	33.3%	66.7%	100.0%
		% within antipsikotik	13.3%	26.7%	20.0%
		% of Total	6.7%	13.3%	20.0%
	33-37 tahun	Count	4	3	7
		% within Usia	57.1%	42.9%	100.0%
		% within antipsikotik	26.7%	20.0%	23.3%
		% of Total	13.3%	10.0%	23.3%
	38-42 tahun	Count	3	2	5
		% within Usia	60.0%	40.0%	100.0%
		% within antipsikotik	20.0%	13.3%	16.7%
		% of Total	10.0%	6.7%	16.7%
	43-47 tahun	Count	3	0	3
		% within Usia	100.0%	0.0%	100.0%
		% within antipsikotik	20.0%	0.0%	10.0%
		% of Total	10.0%	0.0%	10.0%
	48-52 tahun	Count	0	1	1
		% within Usia	0.0%	100.0%	100.0%
		% within antipsikotik	0.0%	6.7%	3.3%
		% of Total	0.0%	3.3%	3.3%
	53-57 tahun	Count	1	0	1
		% within Usia	100.0%	0.0%	100.0%
		% within antipsikotik	6.7%	0.0%	3.3%

	% of Total	3.3%	0.0%	3.3%
58-63 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

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Kadar LDL * antipsikotik	30	100.0%	0	0.0%	30	100.0%

#### Kadar LDL \* antipsikotik Crosstabulation

			Antipsikotik		Total
			Tunggal (Risperidon)	Kombinasi (Klozapin)	
Kadar LDL	Rendah	Count	2	0	2
		% within Kadar LDL	100.0%	0.0%	100.0%
		% within antipsikotik	13.3%	0.0%	6.7%
		% of Total	6.7%	0.0%	6.7%
Normal	Normal	Count	10	3	13
		% within Kadar LDL	76.9%	23.1%	100.0%
		% within antipsikotik	66.7%	20.0%	43.3%
		% of Total	33.3%	10.0%	43.3%
Tinggi	Tinggi	Count	3	12	15
		% within Kadar LDL	20.0%	80.0%	100.0%
		% within antipsikotik	20.0%	80.0%	50.0%
		% of Total	10.0%	40.0%	50.0%
Total	Total	Count	15	15	30
		% within Kadar LDL	50.0%	50.0%	100.0%
		% within antipsikotik	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	50.0%	50.0%	100.0%

## Analisa Bivariat

## Tests of Normality

		Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
Antipsikotik		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kadar LDL	Tunggal (Risperidon)	.345	15	.820	.763	15	.884
	Kombinasi (Klozapin)	.485	15	.820	.499	15	.884

a. Lilliefors Significance Correction

## Group Statistics

antipsikotik		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Kadar LDL	Tunggal (Risperidon)	15	2.07	.594	.153
	Kombinasi (Klozapin)	15	2.80	.414	.107

## Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Kadar LDL	Equal variances assumed	.161	.691	-3.924	28	.001	-.733	.187	-1.116	-.351
	Equal variances not assumed			-3.924	25.015	.001	-.733	.187	-1.118	-.348

## Lampiran 6 Artikel Ilmiah

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

Safriwan Toniara<sup>1</sup>, Isra thristy<sup>2</sup>, Nanda Nuralita Sari<sup>3</sup>  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

#### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Skizofrenia adalah kumpulan gangguan psikotik dengan penyimpangan dalam proses berpikir, yang memiliki perasaan bahwa mereka dikendalikan oleh kekuatan eksternal, delusi, gangguan persepsi dan efek abnormal yang terintegrasi dengan situasi atau kenyataan nyata. Pengguna antipsikotik pada pasien skizofrenia adalah pengobatan penyakit ini, terutama pengguna antipsikotik atipikal yang paling sering digunakan. **Objektif:** Untuk membandingkan kadar LDL (low-density lipoprotein) pada pasien skizofrenia yang menggunakan antipsikotik atipikal tunggal dan antipsikotik atipikal kombinasi di RS Madani Medan, Sumatera Utara **Hasil:** Hasil Independent T-Test penggunaan antipsikotik tunggal dan kombinasi antipsikotik atipikal terhadap kadar LDL pada pasien skizofrenia adalah  $p=0,001$  ( $P \leq 0,05$ ). **Kesimpulan :** Terdapat perbedaan yang bermakna antara pemberian antipsikotik atipikal tunggal dan kombinasi antipsikotik atipikal terhadap kadar LDL pada pasien skizofrenia.

**Kata kunci:** Skizofrenia, Antipsikotik Atipikal, LDL

#### ABSTRACT

**Introduction:** Schizophrenia is a collection of psychotic disorders with deviations in thought processes, which have a feeling that they are being controlled by external forces, delusions, perceptual disturbances and abnormal effects that are integrated with real situations or reality. Antipsychotic users in schizophrenic patients are the treatment of this disease, especially the most frequently used atypical antipsychotic users. **Objective:** To compare the levels of LDL ( *low-density lipoprotein* ) in schizophrenic patients who used a single atypical antipsychotic and a combination atypical antipsychotic at Madani Hospital Medan, North Sumatra. **Results:** The results of the *Independent T-Test on the* use of a single antipsychotic and a combination of atypical antipsychotics on LDL levels in schizophrenic patients were  $p=0.001$  (  $P \leq 0.05$  ). **Conclusion :** There is a significant difference between the administration of a single atypical antipsychotic and a combination of atypical antipsychotics on LDL levels in schizophrenic patients.

**Keywords:** *Schizophrenia, Atypical Antipsychotics, LDL*

## PENDAHULUAN

Penelitian sebelumnya ditemukan penggunaan antipsikotik pada pasien skizofrenia di RSJ Grhasia Yogyakarta periode Januari hingga Desember 2017 didapati antipsikotik kombinasi merupakan regimen terbesar yaitu 88,66. Pada penelitian sebelumnya dinyatakan bahwa klozapin memiliki efek yang rendah pada ekstrapiramidal, risiko yang tinggi pada hipotensi ortostatik dan takikardia, risiko rendah terhadap kelainan jantung, risiko tinggi pada efek antikolinergik, risiko tinggi terhadap peningkatan berat badan dan abnormalitas metabolisme.<sup>1</sup>

Penelitian yang dilakukan pada tahun 2019 di RSJ Grhasia Yogyakarta menunjukkan kombinasi antipsikotik yang paling banyak digunakan adalah kombinasi risperidon dan klozapin sebanyak 43,3%. Klozapin merupakan antipsikotik atipikal yang paling banyak diresepkan oleh dokter dengan dosis 25-50 mg/hari (26,94%) dan risperidon juga merupakan salah satu antipsikotik atipikal yang paling banyak diresepkan dengan dosis yang paling sering diberikan 4 mg/hari (27,39%).<sup>2</sup>

Tingginya angka prevalensi skizofrenia yang mengharuskan penggunaan manajemen terapi yang sesuai untuk pasien skizofrenia. Pada pengobatan skizofrenia terdapat dua pola pengobatan yaitu pengobatan tunggal dan kombinasi. Pedoman merekomendasikan kombinasi antipsikotik digunakan dalam keadaan tertentu saja, namun dalam praktek klinis mengkombinasikan dua atau lebih antipsikotik adalah hal yang sangat umum yaitu berkisar 10-30%.<sup>5</sup> Studi lain mengatakan bahwa kombinasi antipsikotik disarankan kepada pasien

yang gagal dengan pemberian antipsikotik monoterapi.<sup>3</sup>

LDL (low-density lipoprotein) atau yang sering juga disebut dengan lemak jahat ini merupakan lipoprotein yang mengangkut kolestrol ke sel-sel tubuh yang memerlukannya, dimana bila kadarnya terlalu tinggi tentu akan berpengaruh buruk terhadap kesehatan. Semakin banyak lemak yang masuk semakin menumpuk pula LDL. Hal ini dikarenakan LDL merupakan lemak jenuh yang tidak mudah larut.<sup>4</sup> Studi Singapore Med pada tahun 2012 membandingkan kadar LDL setelah penggunaan antipsikotik atipikal risperidon selama 8 minggu di dapat hasil  $111.80 \pm 3.26$  mg/dL.<sup>4</sup>

Berdasarkan uraian di atas, maka penulis ingin mengetahui tentang perbandingan penggunaan antipsikotik atipikal kombinasi dan antipsikotik tunggal terhadap kadar LDL (low-density lipoprotein) pada pasien skizofrenia.

## METODE

Jenis penelitian ini adalah deskriptif analitik dengan menggunakan metode *cross-sectional* yang mengambil data variabel bebas variabel terikat pada satu waktu, yang bertempat di Laboratorium Kesehatan Upt. Labkes Dinkes Provinsi Sumatera Utara. Teknik sampel diperoleh dengan mencari terlebih dahulu simpangan baku, berdasarkan perbedaan kadar kolesterol LDL.<sup>5</sup>

### 1. Kriteria Inklusi

- a. Pasien yang terdiagnosa dengan skizofrenia
- b. Pasien yang menggunakan antipsikotik atipikal minimal 4 bulan
- c. Pasien rawat jalan

Jenis Kelamin	Antipsikotik				Total	N
	Tunggal (Risperidon)		Kombinasi (Klozapin)			
	N	%	N	%		
Laki-Laki	7	23.3	11	36.7	60.0	18
Perempuan	8	26.7	4	13.3	40.0	12
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>50.0</b>	<b>15</b>	<b>50.0</b>	<b>100</b>	<b>30</b>

- d. Usia 15-55 tahun
  - e. Pasien bersedia menjadi sampel
2. Kriteria Eksklusi
- a. Pasien memiliki penyakit kronik seperti, tiroid, HIV, TB, Hepatitis, Covid-19 dan penyakit menular lainnya.
  - b. Pasien sedang tidak mengkonsumsi obat anti-dislipidemia.
  - c. Pasien dengan keadaan Obesitas
  - d. Pasien yang mengkonsumsi antipsikotik selain Risperidon dan Klozapin

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan di RSUD Madani Medan Sumatera Utara yang berlokasi di Jl. Arief Rahman Hakim No. 168, Sukaramai I, Kec. Medan Area, Kota Medan Sumatera Utara, telah mendapat izin etik penelitian, dengan no. 698KEPK/FKUMSU/2021. Sampel pada penelitian ini berjumlah 30 pasien, dengan masing-masing 15 responden menggunakan antipsikotik atipikal tunggal dan 15 responden menggunakan antipsikotik kombinasi. penelitian ini melakukan pengambilan darah vena

Berdasarkan tabel 2. jenis kelamin terbanyak dijumpai pada pasien dengan skizofrenia yang menggunakan antipsikotik, jenis kelamin laki-laki yang

pada responden yang menggunakan antipsikotik tunggal dan kombinasi untuk melihat kadar LDL.

**Tabel 4.1 Distribusi data pasien Skizofrenia**

Data Pasien	Frekuensi (n)	Presentase (%)
<b>Jenis Kelamin</b>		60
Laki-laki	18	40
Perempuan	12	
<b>Usia</b>		
18 -27 tahun	5	16,7%
28 -37 tahun	13	43,3%
38 -47tahun	8	26,7 %
48 -57tahun	2	6,7 %
58-63 tahun	2	6,7 %
<b>Jenis Obat</b>		
Tunggal	15	50 %
Kombinasi	15	50 %
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>100 %</b>

Tabel 1. dapat dilihat dari demografi pasien skizofrenia yang ada di RSUD. Madani, didapati jenis kelamin laki-laki lebih banyak dengan jumlah 18 orang dan perempuan sebanyak 12 orang. Berdasarkan rentang usia, Kelompok usia 28-37 tahun berjumlah 13 orang dan paing sedikit pada umur 48-57 tahun dan 58-63 yang masing-masing berjumlah 2 orang.

**Tabel 4.2 Data Jenis Kelamin Pasien Dengan Skizofrenia yang Menggunakan Antipsikotik Tunggal dan Kombinasi**

menggunakan antipsikotik tunggal 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 LDL Berdasarkan Jenis Kelamin**

Jenis Kelamin	N	Presentas (%)	Kadar LDL			
			Tunggal Tertinggi (mg/dl)	Tunggal Terendah (mg/dl)	Kombinasi tertinggi (mg/dl)	Kombinasi Terendah (mg/dl)
Laki-laki	18	60%	144	32	292	103
Perempuan	12	40%	125	44	234	15

Hasil tabel 3, di atas pada pasien laki-laki yang menggunakan antipsikotik tunggal dengan kadar LDL tertinggi adalah 144 mg/dl dan terendah dengan nilai 32 mg/dl, sedangkan antipsikotik kombinasi nilai tertinggi adalah 292 mg/dl dan terendah adalah 103 mg/dl. Pada pasien perempuan yang menggunakan antipsikotik tunggal didapati kadar LDL tertinggi adalah 125 mg/dl dan terendah dengan nilai 44, sedangkan pada pasien yang menggunakan antipsikotik kombinasi didapati nilai tertinggi adalah 234 mg/dl dan nilai terendah adalah 15 mg/dl.

**Tabel 4.4 Data Usia pasien Dengan Skizofrenia yang Menggunakan Antipsikotik Tunggal dan Kombinasi**

Usia	Antipsikotik				Total %	Total N
	Tunggal (Risperidon)		Kombinasi (Klozapin)			
	N	%	N	%		
18-27 Tahun	1	3.3	4	13.3	16.7 %	5
28-37 Tahun	6	20.0	7	23.3	43.3 %	13
38-47 Tahun	6	20.0	2	6.7	26.7 %	8
48-57 Tahun	1	3.3	1	3.3	6.7 %	2
58-63 Tahun	1	3.3	1	3.3	6.7 %	2
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>50.0</b>	<b>15</b>	<b>50.0</b>	<b>100 %</b>	<b>30</b>

Hasil tabel 4. di atas dimana usia pasien dengan skizofrenia yang menggunakan antipsikotik, pada usia 18-27 tahun yang menggunakan antipsikotik tunggal sebanyak 1 orang (3,3%) dan antipsikotik kombinasi sebanyak 4 orang (13.3%), usia 28-37 tahun yang menggunakan antipsikotik tunggal sebanyak 6 orang (20%) dan antipsikotik kombinasi sebanyak 7 orang (23.3%), usia 38-47 tahun yang menggunakan antipsikotik tunggal sebanyak 6 orang (20%) dan antipsikotik kombinasi sebanyak 2 orang (6.7%), usia 48-57 tahun yang menggunakan antipsikotik tunggal sebanyak 1 orang (3.3%) dan antipsikotik kombinasi sebanyak 1 orang (3.3%), dan usia 58-63 tahun yang menggunakan antipsikotik tunggal sebanyak 1 orang (3.3 %) dan antipsikotik kombinasi sebanyak 1 orang (3.3%).

**Tabel 4.5 Karakteristik Kadar LDL Berdasarkan Usia**

Usia	N	%	Kadar LDL			
			Antipsikotik Tunggal		Antipsikotik Kombinasi	
			tertinggi	terendah	Tertinggi	Terendah
18 – 27	5	16.7 %	172	44	205	151
28 – 37	13	43.3 %	144	32	234	103
38 – 47	8	26.7 %	111	37	292	201
48 – 57	2	6.7 %	-	51	168	-
58 – 63	2	6.7 %	-	51	204	-
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>100</b>				

Berdasarkan hasil tabel 5. di atas didapatkan usia 18-27 tahun kadar LDL dengan antipsikotik kombinasi tertinggi sebesar 205 mg/dl, dan terendah sebesar 151 mg/dl. Sedangkan, pada penggunaan antipsikotik tunggal didapati kadar LDL tertinggi adalah sebesar 172 mg/dl, dan terendah sebesar 44mg/dl. Usia 28-37 tahun kadar LDL dengan antipsikotik tunggal tertinggi sebesar 144mg/dl dan terendah sebesar 32 mg/dl sedangkan kombinasi tertinggi yaitu 234 mg/dl, dan terendah 103 mg/dl. Pada kelompok usia 38-47 tahun kadar LDL dengan antipsikotik tunggal sebesar 111 mg/dl dan terendah 37 mg/dl sedangkan pada kombinasi didapati tertinggi sebesar 292 mg/dl dan terendah 201 mg/dl. Pada kelompok usia 48-57 tahun kadar LDL dengan antipsikotik tunggal terendah sebesar 51mg/dl. Sedangkan, pada antipsikotik kombinasi didapati hasil tertinggi sebesar 168mg/dl. Pada kelompok usia 58-63 tahun kadar LDL dengan antipsikotik tunggal terendah sebesar 51 mg/dl dan pada kombinasi tertinggi sebesar 204 mg/dl.

**Tabel 4.6 Uji Normalitas**

Kadar LDL	Antipsikotik	N	P Value
		Tunggal	15
	Kombinasi	15	

Hasil tabel 6. uji normalitas didapatkan nilai  $p=0.884$  ( $P>0.05$ ) sehingga data berdistribusi normal dan memenuhi untuk melakukan uji Independent T-Test.

**Tabel 4.7 Hasil Analisa Data Independent T-Test**

Kadar LDL	Antipsikotik				Total	P
	Tunggal (Risperidon)		Kombinasi (Klozapin)			
	N	%	N	%		
Rendah	2	6.7	0	0.0	6.7	0.001
Normal	10	33.3	3	10.0	43.3	
Tinggi	3	10.0	12	40.0	50.0	
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>50.0</b>	<b>15</b>	<b>50.0</b>	<b>100</b>	

Berdasarkan tabel 7. di atas didapatkan pasien dengan kadar LDL rendah yang menggunakan antipsikotik tunggal sebanyak 2 orang (6.7%), LDL normal dengan antipsikotik tunggal sebanyak 10 orang (33.3%) dan antipsikotik kombinasi sebanyak 3 orang (10%), dan LDL Tinggi yang menggunakan antipsikotik tunggal sebanyak 3 orang (10%) dan antipsikotik kombinasi sebanyak 12 orang (40%).

Hasil uji *Independent T-Test* terhadap penggunaan antipsikotik tunggal dan kombinasi terhadap kadar LDL pasien skizofrenia didapatkan  $p=0.001$  ( $P\leq 0.05$ ) sehingga terdapat perbedaan yang bermakna antara pemberian antipsikotik terhadap kadar LDL pasien skizofrenia.

## PEMBAHASAN

Hasil dari penelitian ini didapati pasien dengan skizofrenia paling banyak diderita oleh laki-laki sebanyak 18 orang (60%) dan perempuan sebanyak 12 orang (40%), responden laki-laki dengan skizofrenia yang menggunakan antipsikotik tunggal sebanyak 7 orang (23.3%) dan antipsikotik kombinasi sebanyak 11 orang (36.7%), sedangkan pada responden perempuan yang menggunakan antipsikotik tunggal sebanyak 8 orang (26.7%) dan antipsikotik kombinasi sebanyak 4 orang (13.3%). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Lee dkk, di Singapore dimana didapatkan hasil 36,5% orang mengalami skizofrenia yang mengonsumsi antipsikotik dimana didominasi oleh laki-laki sebanyak 40,8% dan wanita sebanyak 32,2%. Jumlah pasien dengan skizofrenia pada penelitian ini sesuai dengan penelitian terdahulu dimana laki-laki cenderung memiliki prevalensi yang lebih tinggi mengalami skizofrenia dibanding perempuan, dikarenakan adanya pengaruh antidopaminergik estrogen pada perempuan. Estrogen memiliki efek pada aktivitas dopamin di nukleus akumben dengan cara menghambat pelepasan dopamin. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh kaplan, didapatkan bahwa perempuan memiliki fungsi sosial yang baik dibandingkan dengan laki-laki yang menyebabkan laki-laki cenderung lebih mudah mengalami skizofrenia.<sup>6</sup>

Hasil penelitian berdasarkan usia pada pasien dengan skizofrenia, didapatkan pasien dengan skizofrenia terbanyak adalah pada usia 28-37 tahun

yaitu 13 orang (43,3%), dengan pasien yang menggunakan antipsikotik tunggal sebanyak 6 orang (20.0%) dan antipsikotik kombinasi sebanyak 7 orang (23.3%), hal ini sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya yang menunjukkan umur terbanyak adalah kelompok umur 36-45 tahun sebanyak 16 orang (34,3%) yang mendapat pengobatan antipsikotik kombinasi dan yang mendapat pengobatan antipsikotik tunggal umur 36-45 tahun sebanyak 17 orang (36,9%). Hasil penelitian ini sesuai dengan teori yang disampaikan oleh Kaplan, bahwa 90% pasien dalam pengobatan skizofrenia adalah antara usia 15-55 tahun.<sup>7</sup>

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara pemberian antipsikotik tunggal dan kombinasi pada pasien skizofrenia terhadap kadar LDL dengan nilai  $p=0.001$  ( $p<0.05$ ). Pada penelitian ini dijumpai tingginya kadar LDL pada pasien skizofrenia yang menggunakan antipsikotik atipikal kombinasi bila dibandingkan dengan pasien yang menggunakan antipsikotik atipikal tunggal, hal ini karena mekanisme antipsikotik atipikal kombinasi bekerja sebagai antagonis  $\alpha 1$  adrenergik dengan cara memblokir reseptor  $\alpha 1$  adrenergik yang dapat menyebabkan sedasi sehingga terjadi penurunan aktivitas fisik sehingga dapat meningkatkan kadar LDL. Sesuai dengan penelitian yang dilakukan di Sumatera Utara, dimana kadar LDL antara kelompok yang mendapat antipsikotik atipikal kombinasi dibandingkan dengan kelompok kontrol ditemukan pasien yang mendapatkan pengobatan antipsikotik atipikal salah satunya risperidon secara statistik

dijumpai perbedaan bermakna. Pada Penelitian ini tampak antipsikotik atipikal kombinasi lebih banyak menyebabkan peningkatan kadar LDL pasien dengan skizofrenia. Berdasarkan penelitian sebelumnya menyatakan bahwa klopazin dan olanzapin merupakan antipsikotik atipikal yang paling erat berhubungan dengan peningkatan kadar LDL, namun seluruh antipsikotik mempunyai efek dalam meningkatkan kadar LDL dikarenakan oleh adanya aksi yang berbeda terhadap reseptor serotoninergik, dopaminergik, kolinergik, histaminergik dan sistem neurotransmitter lainnya. Sesuai dengan penelitian sebelumnya dimana membandingkan efek klopazin dan risidone pada profil lipid pasien dengan skizofrenia dimana didapatkan peningkatan signifikan dalam serum LDL, TG dan penurunan HDL yang signifikan. Hal ini dapat menyebabkan terjadinya dislipidemia pada pasien dengan gangguan skizofrenia.<sup>8,9</sup>

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Omamuomu, dkk. yang menemukan perubahan signifikan pada profil lipid (peningkatan TC, TG, LDL, dan Kolesterol total) pada akhir 12 minggu pada penggunaan antipsikotik kombinasi. Temuan ini serupa dengan penelitian di Amerika yang membandingkan efek antipsikotik atipikal klopazin, risperidon, quetiapin, dan olanzapin dengan antipsikotik tipikal yaitu haloperidol dan fluphenazin pada profil lipid. Pada 212 pasien ditinjau 2,5 tahun sebelum dan setelah memulai pengobatan antipsikotik, kelompok yang menggunakan antipsikotik atipikal kombinasi mengalami peningkatan profil lipid yang

signifikan. Pada penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Syahputra I dan Nuralita SN, di Sumatera Utara pada tahun 2020 dijumpai perbedaan bermakna antara pemakaian obat antipsikotik atipikal risperidon dengan antipsikotik tipikal tunggal haloperidol terhadap kadar kolesterol. Berdasarkan hasil diperoleh pemakaian antipsikotik dijumpai peninggian pada kadar kolesterol khususnya pada penggunaan risperidon lebih tinggi dibandingkan dengan haloperidol dengan rerata kadar kolesterol total yang menggunakan risperidon adalah 192.4 mg/dl dan rerata kadar kolesterol total pada penggunaan haloperidol adalah 139,7. Peninggian kadar kolesterol pada pemakaian risperidon disebabkan karena pengaruh antipsikotik atipikal yang menginduksi perubahan dari *Acetyl-CoA* menjadi kolesterol. Terdapat sekitar 20 enzim yang berperan dalam mengubah *Acetyl-CoA* menjadi kolesterol, salah satu jalur antipsikotik dalam mengubah *Acetyl-CoA* menjadi kolesterol adalah jalur lanosterol, *7-dehydrocholesterol reductase* (DHCR7) punya 2 peran dalam pembentukan kolesterol, yang pertama adalah DHCR7 mampu mengubah *7-dehydrocholesterol* menjadi kolesterol dan yang kedua DHCR7 mampu mengubah *7-dehydrocholesterol* menjadi demosterol yang nantinya demosterol akan berubah menjadi kolestero.<sup>10,11</sup>

Hasil dari penelitian terdahulu sesuai dengan penelitian ini didapati peningkatan LDL yang signifikan terhadap pasien dengan skizofrenia yang menggunakan antipsikotik atipikal kombinasi dibandingkan antipsikotik tunggal. Hal ini dapat disebabkan oleh blokade terhadap reseptor dopamin D2

dan D3 yang merupakan mekanisme potensial lain terhadap pengaruh peningkatan LDL yang diinduksi antipsikotik, misalnya blokade reseptor D2 mempunyai efek yang kuat terhadap perilaku makan. Berkenaan dengan antipsikotik, perubahan dalam metabolisme lipid terkait dengan struktur tiga cincin derivat dibenzodiazepin (klozapin, quetiapin, dan olanzapin) memunculkan suatu ruang konfigurasi yang terlibat dalam efek samping pada gangguan metabolisme lipid.<sup>12</sup>

Peningkatan kadar LDL pada pasien skizofrenia juga perlu ditelusuri riwayat pasien lebih lanjutnya mengenai gaya hidup, pola perilaku seperti merokok, diet makanan pasien yang kurang baik dan faktor genetik. 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 kadar lipid. 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*).<sup>13</sup>

## 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:

5. Jenis kelamin pasien laki-laki dengan gangguan skizofrenia yang berobat rawat jalan di RSUD. Madani lebih banyak yaitu 18 responden (60%) dibandingkan dengan jenis kelamin perempuan.
6. Usia pasien skizofrenia terbanyak adalah pada usia 28-37 tahun yaitu 13 orang (43,3%).
7. Kadar LDL dijumpai lebih tinggi pada responden yang menggunakan antipsikotik kombinasi yaitu 12 responden (40%) dibandingkan dengan penggunaan antipsikotik tunggal.
8. Terdapat perbedaan bermakna antara pasien yang menggunakan antipsikotik kombinasi dan antipsikotik tunggal dimana didapati peninggian kadar LDL pada pasien skizofrenia yang menggunakan antipsikotik kombinasi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Padmasari S. Evaluasi Rasionalitas pada Pasien Skizofrenia di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Jiwa Grhasia Yogyakarta ,2017. 2017;1(1):25–32.
2. Fleischhacker, W. W. & Uchida, H. Critical Review Of Antipsychotic Polypharmacy In The Treatment Of Schizophrenia. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 17, 1083–1093 2014.
3. Indriani A, Ardiningrum W, Febrianti Y. Studi Penggunaan Antipsikotik pada Pada pasien Skizofrenia di Rumah Sakit Yokyakarta. *Majalah Farmasetika*, 4 (Suppl 1) 2019, 201–211.
4. Manado DIK, Warouw SM. Gambaran Kadar Low Density Lipoprotein (LDL) pada Siswa-Siswi Overweight dan Obesitas. 2012;(Ldl):69–76.
5. Kaushal J, Bhutani G, Gupta R. Comparison of Fasting Blood Sugar and Serum Lipid Profile Changes After Treatment with Atypical Antipsychotics Olanzapin and Risperidon. 2012;53(7):488–92.
6. Leon JD, Susce MT, Johnson M, Hardin M, Pointer L, Ruano G, et.al. A Clinical Study of the association of antipsychotics with Hyperlipidemia. *Schizophrenia Research* 92(2007); 95-102.
7. Lee, J, Nurjono, M., Wong, A., & Salim, A. Prevalance Of Metabolic Syndrome in Patients with Schizophrenia in Singapore: A multicenter nationwide cross-sectional study. *Psychiatry Investig.* 2017;3(2);457–462.
8. Barus RF. Perbedaan Profil Lipid Yang Mendapat Pengobatan Quetiapin Extended Release Dan Risperidon Pada Orang Dengan Skizofrenia. 2017.
9. 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.
10. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, infant MC, Weiden PJ. Antipsychotics-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 2019;156:1686-1696.
11. Omamurhomu Olose, E., Edet, J., Chidozie God, D., & Uwakwe, R. Dislipidemia dan Hasil Medis (Kualitas Kesehatan Terkait Kesehatan) pada Pasien dengan Skizofrenia yang Menggunakan Antipsikotik di Enugu, Nigeria. *Jurnal Psikiatri*.2017:1(3);120-132.
12. Teixeira PJR, Rocha FL. Metabolic side effects of antipsychotics and mood stabilizers. *Review Article.* 2016.p. 1-22
13. Moghadamnia M. Metabolic effect of Olanzapin medication on weight gain. *Life Science journal* 2017;10(3).