

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

**SKRIPSI**



**UMSU**

Unggul | Cerdas | Terpercaya

**DIUSULKAN OLEH :**

**POPI LATIFAH BAWEAN**

**1808260075**

**UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**MEDAN**

**2022**

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

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



**UMSU**

Unggul | Cerdas | Terpercaya

**DIUSULKAN OLEH :**

**POPI LATIFAH BAWEAN**

**1808260075**

**UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**MEDAN**

**2022**

## HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

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

Nama : Popi Latifah Bawean

NPM : 1808260075

Judul Skripsi : Perbandingan Penggunaan Antipsikotik Atipikala Tunggal Dan Kombinasi Terhadap Kadar Glukosa Darah Pada Pasien Skizofrenia.

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

Medan, 12 Februari 2022



(Popi Latifah Bawean)



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  
Bankir : Bank Syariah Mandiri, Bank Bukopin, Bank Mandiri, Bank BNI 1946, Bank Sumut.

**HALAMAN PENGESAHAN**

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : Popi Latifah Bawean

NPM : 1808260075

Judul : Perbandingan Penggunaan Antipsikotik Atipikala Tunggal Dan  
Kombinasi Terhadap Kadar Glukosa Darah Pada Pasien Skizofrenia.

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

DEWAN PENGUJI

Pembimbing,

( dr. Isra Thristy, M.Biomed )

Penguji 1

( dr. Yenita, M.Biomed )

Penguji 2

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

Mengetahui,

Dekan FK-UMSU



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

Ketua Prodi Pendidikan Dokter  
FK UMSU

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

Ditetapkan di : Medan

Tanggal : 12 Februari 2022

## KATA PENGANTAR

*Assalamua'alaikum warahmatullahi wabarakatuh.*

Alhamdulillahirabbilalamin, puji syukur kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya dan juga memberikan kesehatan, kelapangan waktu sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “ **Perbandingan Penggunaan Antipsikotik Tunggal dan Kombinasi Terhadap Kadar Gula Darah Pada Pasien Skizofrenia**”. Penelitian ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat untuk mendapatkan gelar Sarjana Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

Shalawat berangkaikan salam senantiasa hadiahkan kepada Rasulullah Nabi Muhammad SAW, yang telah mengkat derajat umat manusia dari alam kebodohan ke alam yang penuh ilmu pengetahuan dari alam kegelapan ke alam yang terang benderang yang disinari oleh iman dan islam.

Terutama dan teristimewa penulis ucapkan banyak terimakasih kepada kedua orang tua saya, surga saya dan pengabdian kepada Ayahanda Edy Susanto Bawean dan Ibunda Rina Inggunarti yang telah membesarkan, mendidik, membimbing dengan penuh kasih sayang dan cinta tak henti-hentinya mendo'akan penulis sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan lancar dan tepat waktu.

Penelitian ini juga dapat terlaksana berkat bantuan, bimbingan, dan dorongan dari berbagai pihak, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis mengucapkan terima kasih kepada :

- 1) Ibu dr. Siti Masliana Siregar., Sp.THT-KL(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran.
- 2) Ibu dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter.
- 3) Ibu dr. Isra Thrity, M.Biomed selaku Dosen Pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk mengarahkan saya dalam penyusunan skripsi ini sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.
- 4) Ibu dr. Yenita, M.Biomed selaku penguji satu saya yang telah memberikan kritik dan saran yang membangun sehingga penulis lebih baik lagi dalam menulis penelitian ini, serta nasihat dalam penyempurnaan skripsi ini.
- 5) Ibu dr. Nanda Sari Nuralita, M.Ked(KJ), Sp.KJ selaku penguji dua yang telah memberikan kritik dan saran yang membangun sehingga penulis lebih baik lagi dalam menulis penelitian ini, serta nasihat dalam penyempurnaan skripsi ini. Dan yang telah banyak membantu saya dalam mengambil data sampel penelitian yang penulis butuhkan dalam penelitian ini.

- 6) Terimakasih juga saya ucapkan kepada teman seperjuangan skripsi di satu kelompok bimbingan dr. Isra, yaitu Tarisa Anandasmara yang telah membantu dan bersama-sama berjuang dalam proses penelitian ini.
- 7) Terimakasih kepada sahabat-sahabat saya Hikmah Islami, Kalista Nabila, Nur Afrina yang telah memberikan dukungan dan membantu untuk menyelesaikan skripsi ini selama saya menempuh pendidikan.

Penulis menyadari kelemahan dan keterbatasan ilmu yang penulis miliki menjadikan skripsi ini masih perlu perbaikan, saran, dan kritik untuk membangun skripsi ini nantinya menjadi lebih baik. Akhir kata, saya berharap Allah Subhanahu Wa Ta'ala berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu dan mendoakan saya. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembang ilmu.

*Wassalamu 'alaikum warahmatullahiwabarakatuh.*

Medan, 12 Februari 2022  
Penulis,

Popi Latifah Bawean  
1808260075

**PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK  
KEPENTINGAN AKADEMIS**

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

Nama : Popi Latifah Bawean

NPM : 1808260075

Fakultas : Kedokteran

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Noneksklusif atas skripsi saya yang berjudul: Perbandingan Penggunaan Antipsikotik Atipikala Tunggal Dan Kombinasi Terhadap Kadar Glukosa Darah Pada Pasien Skizofrenia.

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

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Medan

Pada tanggal : 12 Februari 2022

Yang menyatakan

(Popi Latifah Bawean)

## Abstrak

**Latar Belakang** : Skizofrenia merupakan suatu kondisi gangguan jiwa yang parah, ditandai dengan banyaknya gangguan dalam berpikir, berbahasa, persepsi, dan rasa kesadaran diri. Penatalaksanaan farmakoterapi pada pasien skizofrenia yaitu dengan penggunaan antipsikotik, baik tunggal maupun kombinasi. Selain itu, obat antipsikotik dapat dikombinasi dengan obat lainnya seperti, antidepresan, antiparkinson. Pemberian secara bersamaan antipsikotik generasi pertama (tipikal) dan kedua (atipikal) terjadi apabila pemberian antipsikotik generasi pertama/kedua tidak memberikan efek. Pada penggunaan obat dalam jangka panjang dapat menyebabkan gejala ekstrapiramidal, gangguan metabolisme seperti peningkatan kadar glukosa darah. **Tujuan** : Mengetahui perbandingan penggunaan antipsikotik atipikal tunggal dan kombinasi terhadap kadar glukosa darah pada pasien skizofrenia. **Metode** : Penelitian ini adalah penelitian deskriptif analitik dengan teknik pengambilan non-probabilitas sampling yang dilakukan dengan pengambilan darah vena, dan kemudian dilakukan pemeriksaan pada darah di laboratorium dengan menggunakan spektrofotometri. Jumlah sampel yang digunakan 30 pasien skizofrenia, yang mana 15 orang mengkonsumsi obat antipsikotik tunggal, dan 15 orang mengkonsumsi obat antipsikotik kombinasi. Kemudian dilakukan Analisa dengan uji *Mann-Whitney*. **Hasil** : Hasil uji *Mann-Whitney* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara pemakaian antipsikotik tunggal dan antipsikotik kombinasi pada pasien skizofrenia dengan nilai  $P = 0.001$  ( $p < 0.05$ ). Pemakaian antipsikotik kombinasi lebih tinggi resikonya dibandingkan dengan antipsikotik tunggal. **Kesimpulan** : Pemakaian antipsikotik tunggal memiliki perbedaan bermakna dengan antipsikotik kombinasi terhadap kadar gula darah pada pasien skizofrenia.

**Kata kunci** :Skizofrenia, Efek Samping Antipsikotik, Kadar Glukosa Darah, Clozapin dan Risperidon.



## **Abstrak**

**Background:** Schizophrenia is a severe mental disorder characterized by many disturbances in thinking, language, perception, and a sense of self-awareness. Pharmacotherapy in schizophrenic patients is the use of antipsychotics, either alone or in combination. In addition, antipsychotic drugs can be combined with other drugs such as antidepressants, antiparkinsonian. Concurrent administration of first-generation (typical) and second-generation (atypical) antipsychotics occurs when the administration of first/second generation antipsychotics has no effect. In the long term use of the drug can cause extrapyramidal symptoms, metabolic disorders such as increased blood glucose levels. **Objective:** To compare the use of single and combined atypical antipsychotics on blood glucose levels in schizophrenic patients. **Methods:** This research is a descriptive analytic study with a non-probability sampling technique that is carried out by taking venous blood, and then examining the blood in the laboratory using spectrophotometry. The number of samples used was 30 schizophrenic patients, of which 15 were taking a single antipsychotic drug, and 15 people taking a combination antipsychotic drug. Then the analysis was carried out using the Mann-Whitney test. **Results:** The results of the Mann-Whitney test showed that there was a significant difference between the use of single antipsychotics and combination antipsychotics in schizophrenic patients with  $P$  value = 0.001 ( $p < 0.05$ ). The use of combination antipsychotics has a higher risk than single antipsychotics. **Conclusion:** The use of single antipsychotics has a significant difference with combination antipsychotics on blood glucose levels in schizophrenic patients.

**Keywords:** Schizophrenia, Antipsychotic Side Effects, Blood Glucose Level, Clozapine and Risperidone.

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN SAMPUL</b> .....	<b>i</b>
<b>HALAMAN PENYATAAN ORISINALITAS</b> .....	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	<b>iii</b>
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	<b>iv</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI</b> .....	<b>vi</b>
<b>ABSTRAK</b> .....	<b>vii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>viii</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>ix</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>xii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	<b>xiv</b>

### **BAB 1. PENDAHULUAN**

1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	2
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus .....	3
1.4. Hipotesis.....	3
1.5. Manfaat .....	3

### **BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA**

2.1. Skizofrenia. ....	5
2.1.1. Definisi.....	5
2.1.2. Epidemiologi.....	5
2.1.3. Etiologi dan Faktor Risiko .....	6
2.1.4. Klasifikasi .....	6
2.1.5. Perjalanan Penyakit.....	8
2.1.6. Gejala .....	11
2.1.7. Tatalaksana.....	12
2.2. Obat Antipsikotik .....	12
2.2.1. Clozapine .....	14
2.2.2. Risperidone.....	15
2.3. Kadar Gula Darah .....	17
2.3.1. Defenisi .....	17
2.4. Hubungan Kadar Gula Darah Terhadap Obat Antipsikotik.....	17
2.5. Kerangka Teori.....	19
2.6. Kerangka konsep penelitian .....	19

### **BAB 3. METODE PENELITIAN**.....

3.1. Definisi Operasional.....	20
3.2. Jenis Penelitian.....	20

3.3. Waktu dan Tempat Penelitian .....	21
3.3.1. Waktu Penelitian .....	21
3.3.2. Tempat Penelitian.....	21
3.4. Populasi dan Sampel .....	21
3.4.1. Populasi .....	21
3.4.2. Sampel.....	21
3.4.3. Kriteria Inklusi .....	21
3.4.4 Kriteria Eksklusi.....	21
3.4.5 Prosedur pengambilan data dan besar sampel.....	22
3.4.5.1 Pengambilan Sampel .....	22
3.4.5.2 Besar Sampel.....	22
3.4.6. Identifikasi Variabel.....	24
3.5. Kode Etik .....	24
3.6. Teknik Pengumpulan Data.....	24
3.7. Pengolahan dan Analisis Data.....	26
3.7.1 Pengolahan Data.....	26
3.7.2 Analisis Data .....	27
3.8. Kerangka Kerja .....	28
<b>BAB 4 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 Skizofrenia yang Menggunakan Antipsikotik Tunggal dan Kombinasi.....	31
4.1.3 Data Demografi Berdasarkan Usia Pasien Skizofrenia yang Menggunakan Antipsikotik Tunggal dan Kombinasi .....	32
4.1.4 Kadar Gula Darah Responden yang Memakai Antipsikotik Tunggal dan Kombinasi .....	33
4.1.5 Distribusi Frekuensi Kadar Glukosa Darah Berdasarkan Jenis Kelamin .....	34
4.1.6 Distribusi Frekuensi Kadar Glukosa Darah Berdasarkan Usia ....	35
4.1.7 Pengaruh Pemberian Obat Risperidon dan Clozapin Terhadap Nilai Kadar Gula Darah .....	36
4.2 Pembahasan.....	37
4.3 Keterbatasan Penelitian .....	43
<b>BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>44</b>
5.1 Kesimpulan .....	44
5.2 Saran .....	44
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>46</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 3.1. Defenisi Oprasional.....	20
Tabel 3.2. Prosedur Kerja.....	26
Tabel 4.1 Distribusi data pasien skizofrenia.....	30
Tabel 4.2 Data Berdasarkan Jenis Kelamin Pasien Skizofrenia yang Menggunakan Antipsikotik Tunggal dan Kombinasi.....	31
Tabel 4.3 Data Berdasarkan Uaia Pasien Skizofrenia yang Menggunakan Antipsikotik Tunggal dan Kombinasi.....	32
Tabel 4.4 Distribusi Nilai Kadar Glukosa Darah yang Menggunakan Antipsikotik Tunggal dan Kombinasi.....	33
Tabel 4.5 Distribusi Frekuensi Nilai Kadar Glukosa Darah Yang Berdasarkan Jenis Kelamin .....	34
Tabel 4.6 Distribusi Frekuensi Kadar Glukosa Darah berdasarkan Usia yang Menggunakan Antipsikotik Tunggal dan Kombinasi.....	35
Tabel 4.7 Uji Normalitas Shapiro – Wilk .....	36
Tabel 4.8 Perbedaan Kadar Glukosa Darah pada Pasien Skizofrenia yang Menggunakan Obat Antispikotik Tunggal Dan Kombinasi .....	36

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Kerangka Teori Penelitian.....	19
Gambar 2.2. Kerangka Konsep Penelitian .....	19
Gambar 3.1. Kerangka Kerja .....	28

## DAFTAR SINGKATAN

WHO	: <i>World Health Organization</i>
NSH	: <i>National Health Service</i>
DRA	: <i>Dopamine Receptor Antagonist</i>
FGA	: <i>first generation antipsychotic</i>
SDA	: <i>Serotonin Dopamine Antagonist</i>
SGA	: <i>Second generation antipsychotic</i>
EPS	: <i>Extrapyramidal Syndrome</i>
5-HT <sub>2</sub>	: hidroksitriptamin
D <sub>2</sub>	: dopamin tipe 2
Ca <sup>2+</sup>	: kalsium
KGD	: Kadar Glukosa Darah
APG-I	: antipsikotik generasi I
APG-II	: antipsikotik generasi II
5-HT-R	: reseptor serotonin
CaMKII	: calmodulin-dependent protein kinase II
NMDA-R	: reseptor asam N-metil-D-asam aspartate
AMPA	: reseptor -amino-3-hidroksil-5-metil-4-isoksazol-propionat
APV	: 2-Amino-5-phosphonovaleric acid
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
PERKENI	: Perkumpulan Endokrinologi Indonesia
ADA	: <i>American Diabetes Association</i>

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Ethical Cleaence .....	49
Lampiran 2 Izin Penelitian .....	50
Lampiran 3 Selesai Penelitian .....	51
Lampiran 4 <i>Informed Consent</i> .....	52
Lampiran 5 Dokumentasi Penelitian .....	55
Lampiran 6 Data Statistik.....	56
Lampiran 7 Daftar Riwayat Hidup Peneliti .....	58
Lampiran 8 Artikel Publikasi.....	59

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Skizofrenia merupakan suatu kondisi gangguan jiwa yang parah, ditandai dengan banyaknya gangguan dalam berpikir, berbahasa, persepsi, dan rasa kesadaran diri. Skizofrenia merupakan gangguan mental yang sering terjadi dan hampir 1% penduduk di dunia menderita skizofrenia selama hidup mereka. Pada pasien skizofrenia juga dapat mengalami gejala positif maupun gejala negatif. Gejala positif yang dialami yaitu halusinasi, delusi, waham, bicara dan perilaku yang tidak teratur, sedangkan gejala negatif yang dapat dialami misalnya, afek datar, apatis dan penarikan sosial.<sup>1-3</sup>

Menurut data *World Health Organization* (WHO) tahun 2019, terdapat 264 juta orang terkena depresi, 45 juta orang terkena bipolar, 22 juta terkena Skizofrenia, serta 50 juta terkena dimensia. Sementara Hasil Riset Kesehatan Dasar 2018 menunjukkan prevalensi gangguan jiwa berat adalah 7,0% dan prevalensi gangguan mental emosional pada penduduk umur  $\geq 15$  tahun adalah 9,8%. Setiap tahunnya, kejadian dengan keluhan gangguan mental khususnya skizofrenia ini di Indonesia berjumlah sekitar 15.2% per 100.000 penduduk asli Indonesia, hampir 70% pasien skizofrenia di rawat dibagian Psikiatri. Prevelensi skizofrenia di Indonesia sekitar 74.3% dan untuk khusus daerah Sumatera Utara sekitar 88.1%, sesuai dengan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018. Sampai saat ini, skizofrenia masih merupakan tantangan besar di Indonesia itu sendiri.<sup>4,5</sup>

Antipsikotik merupakan *first line therapy* yang efektif mengatasi skizofrenia dengan cara memodulasi neurotransmitter yang terlibat. Antipsikotik merupakan antagonis pada berbagai sistem neurotransmitter termasuk sistem dopaminergik, andrenergik, serotonergik, histaminergik dan sub tipe reseptor muskarinik. Neurotransmitter mempengaruhi jalur



metabolisme dan juga regulasi asupan makanan baik secara langsung maupun tidak langsung yang kemudian akan meningkatkan resiko terjadinya hiperglikemia terutama antipsikotik golongan atipikal.<sup>6</sup>

Penatalaksanaan farmakoterapi pada pasien skizofrenia yaitu dengan penggunaan antipsikotik, baik tunggal maupun kombinasi. Dari referensi sebelumnya melaporkan bahwa pemberian obat antipsikotik dapat dikombinasi dalam bentuk tipikal-tipikal, tipikal-atipikal, maupun atipikal-atipikal. Selain itu, obat antipsikotik dapat dikombinasi dengan obat lainnya seperti, antidepresan, antiparkinson. Pemberian secara bersamaan antipsikotik generasi pertama (tipikal) dan kedua (atipikal) terjadi apabila pemberian antipsikotik generasi pertama/kedua tidak memberikan efek.<sup>2,6</sup>

Antipsikotik dapat menyebabkan efek samping pada gangguan metabolik yang sangat serius, seperti diabetes tipe 2 dan hiperglikemia darurat, dimana sampai saat ini tidak ada pendekatan yang efektif untuk mengatasi efek sampingnya. Efek samping yang terjadi dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain, perbedaan individu dalam mentoleransi efek samping dari setiap obat, semakin banyak kombinasi yang digunakan maka semakin besar pula kemungkinan terjadinya risiko efek samping. Hal ini berdasarkan kekuatan afinitas pada setiap reseptor yang diduduki dari masing-masing obat yang dikombinasikan.<sup>7</sup>

Pada penelitian sebelumnya menjelaskan bahwa dijumpai peningkatan kadar gula darah pada obat antipsikotik sebanyak 56%.<sup>8</sup>

Berdasarkan latar belakang di atas, maka peneliti tertarik untuk meneliti perbandingan penggunaan antipsikotik atipikal tunggal dan kombinasi terhadap kadar glukosa darah pada pasien skizofrenia.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang diatas maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah apakah terdapat perbandingan penggunaan

antipsikotik atipikal tunggal dan kombinasi terhadap kadar glukosa darah pada pasien skizofrenia ?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui perbandingan penggunaan antipsikotik atipikal tunggal dan kombinasi terhadap kadar glukosa darah pada pasien skizofrenia.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Untuk mengetahui distribusi frekuensi pasien skizofrenia berdasarkan karakteristik antipsikotik atipikal tunggal dan kombinasi terhadap kadar glukosa darah berdasarkan jenis kelamin.
2. Untuk mengetahui distribusi frekuensi pasien skizofrenia berdasarkan karakteristik antipsikotik atipikal tunggal dan kombinasi terhadap kadar glukosa darah berdasarkan usia.

### **1.4 Hipotesis**

Hipotesis dalam penelitian ini yaitu terdapat perbedaan kadar gula darah pada pasien skizofrenia yang menggunakan obat antipsikotik atipikal tunggal dan kombinasi.

### **1.5 Manfaat Penelitian**

1. Untuk Dunia medis

Hasil penelitian ini dapat dijadikan sumber referensi mengenai perbedaan penggunaan antipsikotik atipikal tunggal dan kombinasi terhadap kadar glukosa darah pada pasien skizofrenia.

2. Untuk Masyarakat

Sebagai informasi dan pengetahuan kepada masyarakat mengenai perbedaan penggunaan antipsikotik atipikal tunggal dan kombinasi terhadap kadar glukosa darah pada pasien skizofrenia.

3. Untuk Peneliti Selanjutnya

Penelitian ini dapat digunakan sebagai referensi kedepannya dan di *upgrade* mengenai perbandingan penggunaan antipsikotik atipikal tunggal dan kombinasi terhadap kadar glukosa darah pada pasien skizofrenia.

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Skizorenia**

##### **2.1.1 Definisi**

Skizofrenia menurut bahasa Yunani yang bermakna *schizo* yaitu terbagi atau terpecah dan *phrenia* berarti pikiran. Skizofrenia adalah sindrom heterogen kronis dari pikiran yang tidak teratur dan aneh, delusi, halusinasi, dan gangguan fungsi psikososial. Skizofrenia merupakan sekelompok reaksi psikotik yang mempengaruhi berbagai area fungsi individu, termasuk berfikir dan berkomunikasi, menerima, menginterpretasikan realitas, merasakan dan menunjukkan emosi, serta berperilaku dengan sikap yang tidak dapat diterima secara sosial.<sup>4,9</sup>

##### **2.1.2 Epidemiologi**

Menurut data *World Health Organization* (WHO) tahun 2019, terdapat 264 juta orang terkena depresi, 45 juta orang terkena bipolar, 22 juta terkena skizofrenia, serta 50 juta terkena dimensia. Sementara Hasil Riset Kesehatan Dasar 2018 menunjukkan prevalensi gangguan jiwa berat adalah 7,0% dan prevalensi gangguan mental emosional pada penduduk umur  $\geq 15$  tahun adalah 9,8%. Setiap tahunnya, kejadian dengan keluhan gangguan mental khususnya skizofrenia ini di Indonesia berjumlah sekitar 15.2% per 100.000 penduduk asli Indonesia, hampir 70% pasien skizofrenia di rawat dibagian Psikiatri. Prevelensi skizofrenia di Indonesia sekitar 74.3% dan untuk khusus daerah Sumatera Utara sekitar 88.1%, sesuai dengan data Riskesdas 2018. Sampai saat ini, skizofrenia masih merupakan tantangan besar di Indonesia itu sendiri.<sup>4,5</sup>

### 2.1.3 Etiologi dan Faktor Risiko

Menurut teori model diathesis skizofrenia tidak disebabkan oleh penyebab yang tunggal, tetapi dari berbagai faktor. Sebagaimana besar ilmuwan meyakini bahwa skizofrenia adalah penyakit biologis yang disebabkan oleh faktor-faktor genetik, ketidakseimbangan kimiawi di otak, abnormalitas struktur otak, atau abnormalitas dalam lingkungan prenatal. Berbagai peristiwa stress dalam hidup dapat memberikan kontribusi pada perkembangan skizofrenia pada mereka yang telah memiliki predisposisi pada penyakit ini. Hal yang sama juga dikemukakan oleh *National Health Service (NHS)* (2012) dimana penelitian menunjukkan bahwa penyebab seseorang mengalami skizofrenia merupakan kombinasi dari faktor masalah/penyakit fisik, genetik, psikologis dan lingkungan.<sup>1,4</sup>

### 2.1.4 Klasifikasi

#### 1. Skizofrenia tipe paranoid

Ciri utama skizofrenia tipe ini adalah adanya waham yang mencolok atau halusinasi auditorik dalam konteks terdapatnya fungsi kognitif dan efek yang relatif masih terjaga. Wahamnya biasanya adalah waham kebesaran, dan waham dengan tema lain misalnya waham kecemburuan, keagamaan mungkin juga muncul.

Kriteria diagnostik untuk skizofrenia tipe paranoid :

1. Preokupasi dengan satu atau lebih waham atau sering mengalami halusinasi auditorik.
2. Tidak ada ciri berikut yang mencolok : bicara kacau, motorik kacau atau katatonik, efek yang tak sesuai atau datar.<sup>10,12</sup>

#### 2. Skizofrenia Tipe Disorganized

Ciri utama disorganized adalah pembicaraan kacau, tingkah laku kacau dan afek yang datar. Pembicaraan yang kacau dapat disertai kekonyolan

dan tertawa yang tidak berkaitan dengan isi pembicaraan. Disorganisasi tingkah laku misalnya : kurangnya orientasi pada tujuan dapat membawa pada gangguan yang serius pada berbagai aktivitas hidup sehari-hari.

Kriteria diagnostik skizofrenia tipe disorganized:

- 1) Gejala ini cukup menonjol : Pembicaraan kacau, tingkah laku kacau.
- 2) Tidak memenuhi untuk tipe katatonik.<sup>11,12</sup>

### **3. Skizofrenia Tipe Katatonik**

Ciri utama pada skizofrenia tipe katatonik adalah gangguan pada psikomotor yang dapat meliputi ketidak-bergerakan motorik, aktivitas motorik yang berlebihan, sama sekali tidak mau bicara dan berkomunikasi, gerakan-gerakan yang tidak terkendali, mengulang ucapan orang lain atau mengikuti tingkah laku orang lain.

Kriteria diagnostik skizofrenia tipe katatonik :

- 1) Aktivitas motorik yang berlebihan.
- 2) Negativisme yang ekstrim (tanpa motivasi yang jelas, bersikap sangat menolak pada segala instruksi atau mempertahankan postur yang kaku untuk menolak dipindahkan) atau sama sekali diam.
- 3) Gerakan-gerakan yang khas dan tidak terkendali.
- 4) Menirukan kata-kata orang lain atau menirukan tingkah laku orang lain.<sup>11,13</sup>

### **4. Skizofrenia tipe undifferentiated**

Skizofrenia jenis ini gejalanya sulit untuk digolongkan pada tipe skizofrenia tertentu.<sup>13</sup>

### **5. Skizofrenia tipe residual**

Diagnosa skizofrenia tipe residual diberikan bilamana pernah ada paling tidak satu kali episode skizofrenia, tetapi gambaran klinis saat ini tanpa simtom positif yang menonjol. Terdapat bukti bahwa gangguan

masih ada sebagaimana ditandai oleh adanya negatif simtom atau simtom positif yang lebih halus.

Kriteria diagnostik untuk skizofrenia tipe residual :

- a) Tidak ada yang menonjol dalam hal delusi, halusinasi, pembicaraan kacau, tingkah laku kacau atau tingkah laku katatonik.
- b) Terdapat bukti keberlanjutan gangguan ini, sebagaimana ditandai oleh adanya simtom-simtom negatif dua atau lebih simtom yang terdaftar di kriteria A untuk skizofrenia, dalam bentuk yang lebih ringan. Pemilihan antipsikotik (AP) sebaiknya mempertimbangkan tanda-tanda klinis dari penderita profil khasiat dan efek samping dari obat-obatan yang akan digunakan. Tiap-tiap dapat di lewati tergantung pada gambaran klinis atau riwayat kegagalan pemberian antipsikotik.<sup>10,11</sup>

### **2.1.5 Perjalanan Penyakit**

#### **1. Fase pre psikotik atau prodromal**

Pada fase ini di mana subjek memiliki simtom nonspesifik sebelum fase akut atau memiliki latar belakang keluarga dengan risiko skizofrenia. Tujuan terapi pada fase ini adalah untuk menghindari, menunda, atau meminimalkan risiko transisi ke psikosis. Intervensi akan ditujukan untuk mengobati simtom yang ada dan mengurangi risiko keparahan. Pengobatan farmakologi dapat digunakan pemakaian antipsikotik dosis rendah. Intervensi psikoterapi bertujuan meningkatkan pemahaman tentang penyakit, mempromosikan adaptasi pasien, meningkatkan harga diri, strategi bertahan dan fungsi adaptif, mengurangi perubahan emosional dan komorbiditas gangguan lain, mengontrol stres yang terkait dengan adanya simtom positif dan untuk mencegah kekambuhan.<sup>12,13</sup>

## **2. Fase Aktif**

Pada fase ini dimana penyakit jelas, simtom positif muncul dan pasien umumnya memiliki kontak pertama dengan Layanan Kesehatan Mental menerima pengobatan farmakologis pertama kali. Simtom pada fase ini meliputi simtom positif seperti waham, halusinasi, bicara tidak teratur dan adanya tingkat keparahan dalam perilaku. Tujuan intervensi pada fase ini adalah perekrutan pasien dan kepatuhan terapi farmakologi, analisis dari proses adaptasi penyakit, evaluasi klinis penyakit dan alternatif pengobatan yang berbeda serta intervensi pada simtom afektif dan suasana hati. Rekomendasi pengobatan pada fase ini adalah menggunakan antipsikotik atipikal pada dosis optimum, dengan tujuan tambahan mengurangi efek samping dari obat. Tujuan tambahan lainnya adalah identifikasi awal dari simtom prodromal dan manajemen dalam mengurangi penggunaan bahan beracun atau jenis lain dari perilaku adiktif, seperti mengajarkan kebiasaan hidup sehat.<sup>12</sup>

## **3. Fase critical period**

Fase Ini adalah periode berikutnya dengan perkiraan durasi 3 sampai 5 tahun. Simtom pada fase ini seperti simtom positif sedang sampai berat, kerusakan fungsi kognitif, isolasi sosial dan perilaku mengganggu mungkin muncul. Simtom negatif seperti, defisit fungsi kognitif dan sosial yang mencegah pasien untuk mencapai tingkat pada tahap premorbid, juga dapat muncul. Tiga tahun pertama pada fase ini dianggap penting untuk prognosis pasien. Tujuan terapi terkait dengan kepatuhan pengobatan farmakologi dalam rangka mencapai stabilitas simtom dan adaptasi yang kembali progresif untuk bekerja. Pada fase ini, pasien dapat meningkat ataupun tetap bertahan dari penyakitnya bahkan mengalami remisi, atau berkembang menjadi bentuk kronis dari penyakit.<sup>11,12</sup>



#### **4. Fase sub kronik**

Fase ini ditandai dengan pasien banyak mengalami kekambuhan disebabkan tidak patuh pada pengobatan sehingga pasien kembali dirawat di rumah sakit. Fase ini menunjukkan kemunduran dalam perjalanan penyakit. Atenuasi simtom positif dan moderat residual atau simtom negatif yang muncul. Adanya kerusakan klinis yang progresif dan dampak dari penyakit ini jelas, baik secara fisik dan psikologis. Tujuan terapi pada tahap ini adalah stabilisasi jangka panjang dan adaptasi sosial progresif dengan menggunakan sumber daya psikososial yang tersedia. Untuk pengobatan menggunakan pedoman praktek klinis dengan merekomendasikan penerapan program pengobatan multimodal.<sup>11,12</sup>

#### **5. Fase Kronik**

Fase dimana pasien telah mengalami penyakit lebih dari lima tahun sejak awal perjalanan penyakitnya. Gejalanya berupa simtom negatif dan gejala sisa yang berat, dengan kemiskinan dari ekspresi emosi dan perasaan, keterbatasan dalam berpikir dan berbicara, kekurangan energi, kesulitan untuk mengalami ketertarikan atau kesenangan untuk semua hal-hal yang sebelumnya mereka sukai atau kegiatan yang biasanya dianggap menyenangkan, ketidakmampuan untuk menciptakan hubungan yang erat sesuai untuk usia mereka, jenis kelamin dan kondisi keluarga dan adanya gangguan konsentrasi dan perhatian yang dimanifestasikan dalam semua konteks sosial. Tujuan terapi berfokus pada peningkatan kualitas hidup pasien. Penggunaan antipsikotik seperti clozapin dianjurkan dapat mengurangi gejala ekstrapiramidal dan memfasilitasi pemenuhan terapi.<sup>11,12</sup>

### 2.1.6 Gejala

1. Gejala Positif Skizofrenia
  - a. Delusi atau Waham, yaitu suatu keyakinan yang tidak rasional.  
Meskipun telah dibuktikan secara obyektif bahwa keyakinannya itu tidak rasional, namun penderita tetap meyakini kebenarannya.
  - b. Halusinansi, yaitu pengalaman panca indera tanpa ada rangsangan.  
Misalnya penderita mendengar bisikan - bisikan di telinganya padahal tidak ada sumber dari bisikan itu.
  - c. Kekacauan alam pikir, yang dapat dilihat dari isi pembicaraannya.  
Misalnya bicaranya kacau, sehingga tidak dapat diikuti alur pikirannya.
  - d. Gaduh, gelisah, tidak dapat diam, mondar-mandir, agresif, bicara dengan semangat dan gembira berlebihan.
  - e. Merasa dirinya “Orang Besar”, merasa serba mampu, serba hebat dan sejenisnya.
  - f. Pikirannya penuh dengan kecurigaan atau seakan-akan ada ancaman terhadap dirinya.
  - g. Menyimpan rasa permusuhan.<sup>1,11</sup>
2. Gejala negatif skizofrenia
  - a. Alam perasaan “tumpul” dan “mendatar”. Gambaran alam perasaan ini dapat terlihat dari wajahnya yang tidak menunjukkan ekspresi.
  - b. Menarik diri atau mengasingkan diri tidak mau bergaul atau kontak dengan orang lain, suka melamun.
  - c. Kontak emosional amat “miskin”, sukar diajak bicara, pendiam.
  - d. Pasif dan apatis, menarik diri dari pergaulan sosial.
  - e. Sulit dalam berfikir abstrak.
  - f. Tidak ada/kehilangan dorongan kehendak dan tidak ada inisiatif dan serba malas.<sup>2,11</sup>

### 2.1.7 Tatalaksana

Antipsikotik merupakan *first line therapy* yang efektif mengatasi skizofrenia dengan cara memodulasi neurotransmitter yang terlibat. Antipsikotik merupakan antagonis pada berbagai sistem neurotransmitter termasuk sistem dopaminergik, andrenergik, serotonergik, histaminergik dan sub tipe reseptor muskarinik. Neurotransmitter mempengaruhi jalur metabolisme dan juga regulasi asupan makanan baik secara langsung maupun tidak langsung yang kemudian akan meningkatkan resiko terjadinya hiperglikemia terutama antipsikotik golongan atipikal. Mekanisme potensial untuk diabetes atau hiperglikemia yaitu dapat menghambat jalur insulin dalam sel targetnya seperti sel otot, hepatosit dan adiposit yang mana dapat menyebabkan resistensi pada insulin, obesitas yang menyebabkan tingginya kadar asam lemak bebas, dan juga dapat menyebabkan kerusakan langsung pada sel yang menyebabkan disfungsi dan apoptosis selnya.<sup>2,3</sup>

Penatalaksanaan farmakoterapi pada pasien skizofrenia yaitu dengan penggunaan antipsikotik, baik tunggal maupun kombinasi. Penggunaan terapi kombinasi antipsikotik lebih banyak digunakan dibandingkan terapi tunggal yaitu 90,6%. Penggunaan kombinasi antipsikotik generasi pertama dan antipsikotik generasi kedua merupakan kombinasi yang paling banyak diberikan (70,83%), karena antipsikotik generasi pertama dapat memperbaiki gejala positif, namun umumnya tidak memperbaiki gejala negatif, sedangkan antipsikotik generasi kedua dapat memperbaiki gejala positif dan negatif dari skizofrenia dan lebih efektif mengobati pasien yang resisten.<sup>2,13</sup>

## 2.2 Obat Antipsikotik

Obat antipsikotik merupakan tatalaksana untuk menangani skizofrenia. Obat antipsikotik terbagi dua golongan, yaitu *Dopamine Receptor Antagonist* (DRA) atau antipsikotik generasi pertama (AGP 1 /

*first generation antipsychotic/ FGA/ golongan tipik/ konvensional*), dan *Serotonin Dopamine Antagonist (SDA)* atau antipsikotik generasi kedua (*APG II / Second generation antipsychotic/ SGA / Serotonin Dopamin Antagonis/ SDA / golongan atipik/ novel*) yaitu risperidon, olanzapin, quetiapin, dan clozapin.<sup>3,6</sup>

*Dopamine Receptor Antagonist (DRA)* atau antipsikotik generasi I (*APGI*) atau tipikal berfungsi untuk memblokir dopamin antagonis. Antipsikotik tipikal ini berguna juga untuk mengontrol gejala-gejala positif, seperti halusinasi/waham, perilaku yang aneh atau tidak terkendalikan, contoh obatnya yaitu chlorpromazin, haloperidol, sulpirid, trifluoperazin, dan thioridazin. Sedangkan *Serotonin Dopamine Antagonist (SDA)* atau antipsikotik generasi II (*APG-II*) atau atipikal berfungsi untuk afinitas terhadap hormon-dopamin antagonis, dan serotonin sehingga berguna untuk mengontrol gejala positif dan gejala negatif seperti mulai terganggunya dalam berpikir, dan berbicara, dan bisa juga perilaku menjadi aneh atau abnormal, contoh obat yaitu clozapin, risperidon, olanzapin, quetiapin, dan ziprasidon.<sup>3,14</sup>

Antipsikotik generasi kedua/ atipikal efektif untuk terapi psikosis akut dan kronis seperti skizofrenia dan skizoafektif pada orang dewasa dan remaja. Antipsikotik atipik juga efektif untuk terapi depresi psikotik serta untuk psikotik akibat trauma kepala dan demensia. Antipsikotik atipikal berguna untuk pengendalian awal agitasi selama episode manik.<sup>3,7</sup>

Antipsikotik generasi pertama (tipikal) mempunyai keterbatasan berupa efek samping sindrom ekstrapiramidal (EPS) yang mengganggu aktivitas pasien sehingga berujung pada ketidakpatuhan pasien dalam melanjutkan pengobatan, sebagai akibatnya frekuensi kekambuhan menjadi meningkat. Kejadian EPS ini dapat muncul sejak awal pemberian antipsikotik, hal ini bergantung dari besarnya dosis yang diberikan.<sup>15</sup> Hasil penelitian sebelumnya menyatakan bahwa efek samping EPS umumnya muncul pada pasien skizofrenia setelah penggunaan terapi selama 4

minggu. Antipsikotik generasi kedua (atipikal) sedikit atau bahkan tidak memiliki efek samping EPS pada dosis rendah. Antipsikotik atipikal ini berhubungan dengan risiko peningkatan berat badan, gangguan kardiovaskular, dan diabetes melitus yang lebih besar dan risiko terjadinya gejala ekstrapiramidal yang lebih rendah bila dibandingkan dengan antipsikotik tipikal. Antipsikotik atipikal dengan gejala ekstrapiramidal yang lebih rendah antara lain aripiprazol, quetiapin, dan clozapin.<sup>16</sup>

### 2.2.1 Clozapin

Clozapin merupakan obat golongan antipsikotik atipikal yang merupakan “*drug of choice*” dalam penatalaksanaan pasien skizofrenia. Clozapin efektif untuk mengontrol gejala – gejala psikosis dan skizofrenia baik yang positif maupun yang negatif. Efek yang bermanfaat terlihat dalam waktu 2 minggu, diikuti perbaikan secara bertahap pada minggu – minggu berikutnya. Obat ini berguna untuk pengobatan pasien yang refrakter terhadap obat standar. Selain itu, karena risiko efek samping ekstrapiramidal yang sangat rendah, obat ini cocok untuk pasien yang menunjukkan gejala ekstrapiramidal berat pada pemberian antipsikosis tipikal. Namun karena clozapin memiliki risiko timbulnya agranulositosis yang lebih tinggi dibandingkan antipsikosis yang lain, maka penggunaannya dibatasi hanya pada pasien yang refrakter terhadap obat standar atau tidak dapat mentoleransi antipsikosis yang lain. Pasien yang diberi clozapin perlu dipantau jumlah sel darah putihnya.<sup>3,17</sup>

Penggunaan Clozapin yang merupakan antagonis dari reseptor serotonin atau hidrositriptamin (5-HT<sub>2</sub>) dan dopamin tipe 2 (D<sub>2</sub>) dapat menginduksi sindroma metabolik seperti kenaikan berat badan, hipertensi serta hiperglikemia. Clozapin menghambat depolarisasi membran sel. Terhambatnya depolarisasi menyebabkan tertutupnya Ca<sup>2+</sup> channel, penurunan kadar Ca dalam intrasel yang menyebabkan penurunan sekresi insulin. Penurunan insulin menyebabkan tidak terjadinya pengikatan

glukosa didalam intrasel, sehingga terjadi penumpukan glukosa atau hiperglikemia.<sup>3,18</sup>

Efek samping dan intoksikasi, agranulositosis merupakan efek samping utama yang ditimbulkan pada pengobatan dengan clozapin. Pada pasien yang mendapat clozapin selama 4 minggu atau lebih, risiko terjadinya kira-kira 1,2%. Gejala ini timbul paling sering 6-18 minggu setelah pemberian obat. Pengobatan dengan obat ini tidak boleh lebih dari 6 minggu kecuali bila terlihat adanya perbaikan. Efek samping lain yang dapat terjadi antara lain hipertermia, takikardia, sedasi, pusing kepala, hipersalivasi.<sup>3,17</sup>

Farmakokinetik, clozapin diabsorpsi secara cepat dan sempurna pada pemberian per oral, kadar puncak plasma tercapai pada kira-kira 1,6 jam setelah pemberian obat. Clozapin secara ekstensif diikat protein plasma (> 95%), obat ini dimetabolisme hampir sempurna sebelum diekskresi lewat urin dan tinja, dengan waktu paruh rata-rata 11,8 jam. Sediaan clozapin tersedia dalam bentuk tablet 25 mg dan 100 mg.<sup>3,17</sup>

### 2.2.2 Risperidon

Risperidon adalah obat SGA (*Second Generation Antipsychotic*) pertama yang disetujui setelah clozapin. Sementara pada saat ini clozapin digunakan untuk pasien dengan penyakit yang kurang responsif terhadap obat antipsikotik yang tersedia, risperidon adalah antipsikotik lini pertama yang dapat diberikan kepada hampir setiap pasien dengan penyakit psikotik. Risperidon adalah turunan benzisoxazole yang memiliki bioavailabilitas 70%, dan penelitian menunjukkan bahwa semua bentuk oral risperidone bersifat bioekivalen. Risperidon dimetabolisme di hati menjadi 9-hydroxyrisperidone dan berikatan 90 % pada protein plasma.<sup>3,13</sup>

Risperidon memiliki afinitas tinggi pada dopamin D2 reseptor dan serotonin 5-HT<sub>2A</sub> reseptor, dan risperidon juga menunjukkan afinitas tinggi untuk reseptor  $\alpha$ 1- dan  $\alpha$ 2 adrenergik dan histaminergik H<sub>1</sub> reseptor.

Ini memiliki afinitas sedang untuk reseptor serotonin 5-HT<sub>1C</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, dan 5-HT<sub>2A</sub>, dan afinitas yang lemah pada dopamin D<sub>1</sub> reseptor. Risperidon tidak memiliki afinitas terhadap reseptor muskarinik kolinergik atau reseptor  $\beta$ <sub>1</sub> dan  $\beta$ <sub>2</sub> adrenergik. Meskipun risperidon memiliki afinitas tinggi terhadap reseptor D<sub>2</sub>, ia tidak memiliki tingkat EPS yang dimiliki oleh obat-obatan. Ini kemungkinan besar disebabkan oleh efek antagonisme 5-HT<sub>2A</sub> dari dopamin. Risperidon memblokir 65% reseptor D<sub>2</sub> (persentase ambang batas terendah untuk kemanjuran antipsikotik) dengan dosis rata-rata 2 mg per hari. Rata-rata 6 mg per hari, 80 persen reseptor D<sub>2</sub> diblokir, dan EPS dapat terjadi. Pada dosis 2 mg, efek 5-HT<sub>2A</sub> mungkin tidak optimal.<sup>3,18</sup>

Risperidon bekerja dengan cara memblokir reseptor D<sub>2</sub> sehingga dapat mengurangi simtom positif dan menstabilkan simtom afektif, dan juga memblokir reseptor serotonin 2A menyebabkan perbaikan peningkatan dopamin release di beberapa region otak dan selanjutnya mengurangi efek samping motorik dan memperbaiki simtom kognitif dan afektif. Oleh karena risperidon memiliki Interaksi dengan berbagai reseptor neurotransmitter lainnya sehingga berkontribusi terhadap keampuhan risperidon, Sifat risperidon sebagai antagonis 5HT<sub>7</sub> berkontribusi sebagai aksi anti depresi.<sup>3,13</sup>

Risperidon juga memiliki efek samping oleh karena blokade reseptor  $\alpha$ <sub>1</sub> adrenergik menyebabkan pusing, sedasi dan hipotensi. Blokade reseptor D<sub>2</sub> di striatum dapat menyebabkan efek samping motorik khususnya pada dosis tinggi. Blokade reseptor D<sub>2</sub> di pituitary menyebabkan peninggian prolaktin.<sup>3,9</sup>

Rentang dosis umumnya 2-8 mg/oral/hari pada psikosis akut dan gangguan bipolar, 0.5-2 mg/oral/hari untuk anak-anak dan orang tua dan 25-50 mg depot intramuscular setiap 2 minggu. Dosis risperidone dapat ditingkatkan 1mg setiap hari sampai tercapai efek terapi yang diinginkan

,sedangkan waktu paruh risperidon long-acting 3-6 hari dengan fase pembersihan sekitar 7-8 minggu setelah ineksi terakhir.<sup>3,8</sup>

## **2.3 Kadar Gula Darah**

### **2.3.1 Definisi**

Glukosa adalah karbohidrat yang terpenting dalam darah sebagai penyedia energi yang akan digunakan dalam beraktivitas sehari-hari. Karbohidrat yang terdapat pada glukosa biasanya pada makanan dan disimpan sebagai glikogen di hati dan otot rangka. Glukosa atau gula didalam darah juga digunakan sebagai parameter untuk mengetahui adanya penyakit sindrom metabolik seperti diabetes melitus.<sup>1,3</sup>

Kadar gula darah biasanya dipengaruhi oleh dua faktor yaitu, faktor endogen dan faktor eksogen. Faktor endogen berfungsi di hormon insulin, glukagon dan kortisol, sebagai system reseptor di otot, dan sel hati. Faktor eksogen berfungsi di jenis dan jumlah makanan yang kita konsumsi, serta aktivitas yang dilakukan.<sup>6</sup>

Kadar gula darah normal biasanya bervariasi-variasi, tergantung kita menggunakan pemeriksaan KGD yang diinginkan. KGD puasa yang normal dibawah 125 mg/dl, KGD post prandial dibawah 120 mg/dl, dan KGD sewaktu dibawah 200 mg/dl. Kadar gula darah yang terlalu tinggi dinamakan hiperglikemia, dan kadar gula darah kurang dari normalnya disebut hipoglikemia. Biasanya hiperglikemia terjadi karena kelainan sekresi insulin yang tidak memadai, kerja insulin, atau resistensi terhadap insulinnya yang mengakibatkan timbulnya gangguan metabolik.<sup>1,3</sup>

## **2.4 Hubungan Kadar Gula Darah terhadap Obat Antipsikotik**

Kadar gula darah merupakan salah satu bentuk hasil metabolisme karbohidrat yang berfungsi sebagai sumber energi utama untuk sel yang ada di dalam tubuh kita. Kadar gula darah akan bervariasi setiap waktunya,

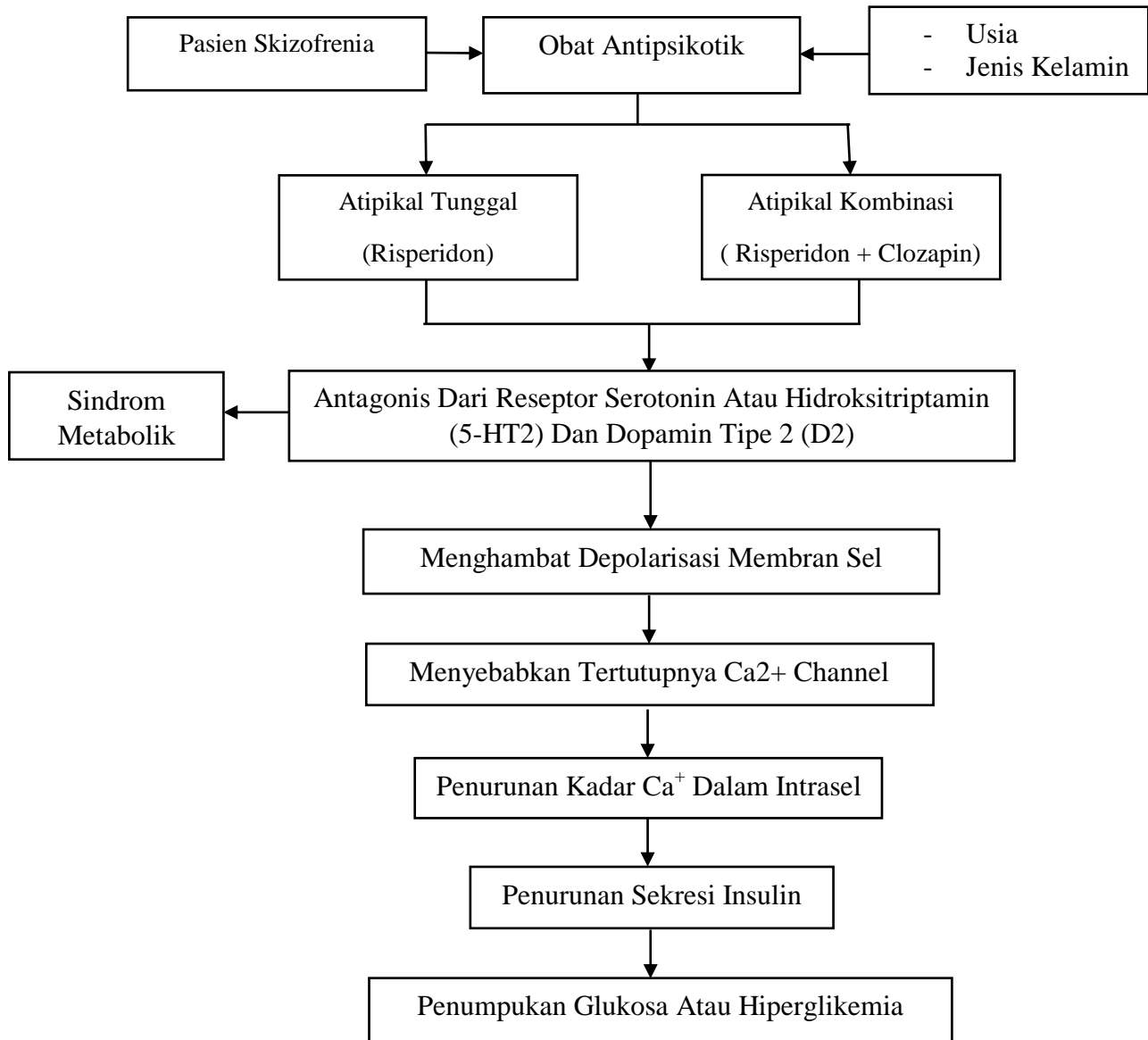


yang mana kita ketahui kadar gula darah sewaktu yang normal dibawah 200 mg/dl. Biasanya kadar gula darah cenderung meningkat dengan bertambahnya usia.<sup>3</sup>

Hubungan hiperglikemia atau peningkatan kadar gula darah pada pasien skizofrenia sangat mempengaruhi hormon serotonin dan dopamin. Pada obat antipsikotik generasi I (APG-I) atau tipikal bekerja memblokir dopamin antagonis pada reseptor pasca sinaptik neuron di otak, khususnya di sistem limbik dan sistem ekstrapiramidal sehingga bermanfaat untuk gejala positif, sedangkan pada obat antipsikotik generasi II (APG-II) atau atipikal afinitas terhadap hormon dopamin antagonis, dan serotonin sehingga bermanfaat untuk gejala positif dan negatif.<sup>3,6</sup>

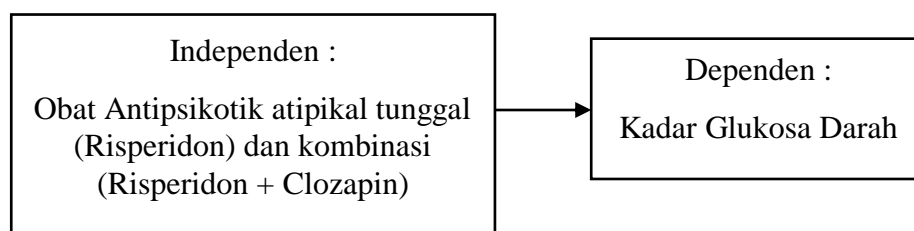
Antipsikotik juga dapat menyebabkan efek samping pada gangguan metabolik yang sangat serius seperti diabetes tipe 2 dan hiperglikemia darurat, yang mana sampai saat ini tidak ada pendekatan yang efektif untuk mengatasi efek sampingnya. Mekanisme potensial untuk diabetes atau hiperglikemia yaitu dapat menghambat jalur insulin dalam sel targetnya seperti sel otot, hepatosit dan adiposit yang mana dapat menyebabkan resistensi pada insulin, obesitas yang menyebabkan tingginya kadar asam lemak bebas, dan juga dapat menyebabkan kerusakan langsung pada sel yang menyebabkan disfungsi dan apoptosis selnya.<sup>13</sup>

## 2.5 Kerangka Teori



Gambar 2.1. Kerangka Teori Penelitian

## 2.6 Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 2.2. Kerangka Konsep Penelitian

**BAB 3**  
**METODE PENELITIAN**

**3.1 Definisi Operasional**

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil	Skala Ukur
<b>Dependen</b>				
Kadar Gula Darah (KGD)	KGD sewaktu adalah test gula darah yang dilakukan pada saat itu juga tanpa melakukan puasa terlebih dahulu.	Spektrofotometri	Kadar Glukosa Darah Sewaktu Rendah : <70 Normal : 70-200 Tinggi : >200	Numerik
<b>Independen</b>				
Obat Resperidon Clozapin	Pemberian senyawa yang digunakan untuk mencegah, mengobati, mendiagnosis penyakit/gangguan , atau menimbulkan suatu kondisi tertentu.	Rekam medis	- Tunggal : (Resperidone) - Kombinasi : (Resperidone + Clozapine)	Nominal

Tabel 3.1. Defenisi Operasional

**3.2 Jenis Penelitian**

Jenis penelitian ini adalah deskriptif analitik dengan rancangan penelitian yang dipakai adalah studi *cross sectional*, dimana penelitian melakukan penelitian subjek satu kali saja pada satu waktu tertentu.

### **3.3 Waktu dan tempat**

#### **3.3.1 Waktu Penelitian**

Penelitian ini dilakukan pada periode Juli hingga Agustus 2021.

#### **3.3.2 Tempat Penelitian**

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

### **3.4 Populasi dan Sampel**

#### **3.4.1 Populasi**

Populasi dalam penelitian ini adalah pasien yang telah didiagnosa skizofrenia dan menggunakan obat antipsikotik atipikal minimal pengobatan 4 bulan di RSUD. Madani.

#### **3.4.2 Sampel Penelitian**

Sampel pada penelitian ini adalah pasien skizofrenia yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

#### **3.4.3 Kriteria Inklusi**

1. Pasien yang telah didiagnosis skizofrenia dibuktikan dengan rekam medis.
2. Laki – laki dan perempuan usia 15-65 tahun
3. Pasien skizofrenia bersedia menjadi sampel penelitian dan bersifat kooperatif
4. Pasien skizofrenia pada rawat jalan dan telah mengkonsumsi obat antipsikotik atipikal tunggal (risperidon) dan kombinasi ( risperidon + clozapin ) minimal 4 bulan.

#### **3.4.4 Kriteria Eksklusi**

1. Terdiagnosa penyakit kronik (HIV, keganasan, anemia kronik, hipertiroid TB kronik, dan gangguan mental organik, dan/atau gangguan psikiatri lainnya).
2. Tidak sedang menderita DM.

### 3.4.5 Prosedur Pengambilan Dan Besar Sampel

#### 3.4.5.1 Pengambilan Sampel

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

#### 3.4.5.2 Besar sampel

Penelitian ini termasuk kedalam penelitian deskriptif analitik tidak berpasangan. Untuk mengetahui besar sampel berdasarkan perbedaan kadar gula darah antara kelompok yang mendapat clozapin dan kelompok yang mendapat risperidone, terlebih dahulu dihitung besar simpangan baku gabungan (Sg) adalah simpangan baku gabungan dari kelompok yang dibandingkan. Simpangan baku gabungan (Sg) adalah simpangan baku gabungan dari kelompok yang dibandingkan. Simpangan baku gabungan ini diperoleh dengan rumus sebagai berikut:

$$(Sg)^2 = \frac{[s_1^2 (n_1 - 1) + s_2^2 (n_2 - 1)]}{n_1 + n_2 - 2}$$

Keterangan :

Sg : Simpangan baku gabungan

$Sg^2$  : Varian gabungan

$S_1$  : Simpangan baku kelompok 1 dari penelitian sebelumnya  
= Simpangan baku kadar gula darah kelompok yang mendapat obat clozapin pada studi oleh Leon dkk = 46,1.

$S_2$  : Simpangan baku kelompok 2 dari penelitian sebelumnya  
= Simpangan baku kadar gula darah kelompok yang mendapat risperidon pada studi Leon dkk = 39,2.

$n_1$  : Besar sampel kelompok 1 dari penelitian sebelumnya  
= Besar sampel kadar gula darah pada kelompok yang mendapat clozapin pada studi oleh Leon dkk = 105.

$n_2$  : Besar sampel kelompok 2 dari penelitian sebelumnya

= Besar sampel kadar gula darah pada kelompok yang mendapat risperidon pada studi Leon dkk = 101.

Dari rumus maka diperoleh hasil sebagai berikut :

$$\begin{aligned} (Sg)^2 &= \frac{[s_1^2 (n_1-1) + s_2^2 (n_2-1)]}{n_1 + n_2 - 2} \\ &= \frac{[46,1^2 (105-1) + 39,2^2 (101-1)]}{105 + 101 - 2} \\ &= 1836,70 \\ S &= \sqrt{1836,70} \\ &= 42,85 \end{aligned}$$

Untuk besar sampel didapatkan :

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

Keterangan :

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

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

S : Simpangan baku gabungan = 42,85

$x_1 - x_2$  : Perbedaan rerata diantara dua kelompok yang dianggap bermakna = 40.

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

Besar sampel yang diperkirakan berdasarkan perbedaan kadar gula darah antara kelompok yang mendapat clozapin 15 subjek dan kelompok yang mendapat risperidon 15 subjek.<sup>19</sup>

### 3.4.6 Identifikasi variabel

1. Variabel bebas : Obat Antipsikotik
2. Variabel terikat : Kadar Gula Darah Sewaktu

### 3.5 Kode Etik

Penelitian ini menggunakan manusia sebagai sampel penelitian. Maka dari itu ada beberapa pertimbangan etik yang harus diperhatikan. Yang pertama *confidentiality* yaitu, responden mempunyai hak untuk meminta bahwa data yang diberikan harus dirahasiakan. Yang kedua *anonymity* yaitu, identitas responden dirahasiakan. Yang ketiga *informed consent* yaitu, responden mempunyai hak untuk memutuskan apakah ia bersedia menjadi subjek tanpa ada sanksi apapun. Dalam hal ini peneliti harus memberikan informasi secara rinci tentang penelitian yang akan dilakukan dan harus bertanggung jawab jika ada sesuatu yang terjadi pada responden. Responden juga harus dilakukan dengan baik dalam penelitian.

### 3.6 Teknik pengumpulan data

Pengumpulan data kadar gula darah sewaktu pada pasien skizofrenia dilakukan dengan menggunakan pengukuran glukosa darah dengan spektrofotometri menggunakan prinsip enzimatik yang lebih spesifik untuk glukosa, yaitu perubahan enzimatik glukosa menjadi produk dihitung berdasarkan reaksi perubahan warna (kolorimetri) sebagai reaksi akhir dari serangkaian reaksi kimia. Pemeriksaan sampel dilakukan dengan menggunakan metode Glukosa Oksidase – Para Aminofenazon (GOD-PAP).<sup>20,21</sup>

#### Cara Pengambilan Darah Vena

- a. Tentukan letak vena yang akan diambil.
- b. Pasang torniquet, kepalkan tangan pasien.
- c. Sterilkan kulit di atas vena yang ingin diambil menggunakan kapas alkohol 70%. Biarkan kering.

- d. Tusuk vena yang diambil dengan posisi spuit 30° dari permukaan kulit.
- e. Setelah darah terlihat masuk kedalam spuit, lepaskan tourniquet dan mintalah pasien untuk melonggarkan kepalan tangannya. Lalu tarik piston sampai volume darah yang diinginkan. Setelah darah tertarik kedalam spuit.
- f. Letakan kapas di atas bagian yang ditusuk.
- g. Dengan perlahan jarum ditarik dari vena pasien.
- h. Tempat tusukan ditutup selama beberapa menit dengan kapas.
- i. Lepaskan jarum spuit dan alirkan (jangan disemprotkan) darah kedalam wadah atau tabung yang tersedia melalui dindingnya.<sup>20</sup>

Setelah proses pengambilan darah vena, sampel diuji dengan dibuat sampel serum dan sampel plasma (EDTA dan heparin). Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah fotometer, micro pipet ( ukuran 10  $\mu$ l dan 1000  $\mu$ l ), rak tabung reaksi, tip kuning dan biru, waterbath atau incubator, tabung reaksi, sentrifuge, timer, kapas alkohol, spuit (3 ml ). Bahan Penelitian yang digunakan adalah sampel serum dan plasma EDTA dan reagen GOD-PAP satu kit reagen untuk pemeriksaan kadar glukosa produk dari DSI (DiaSys atau Protap ). Campur, inkubasi 10 menit pada suhu 37°C. dibaca absorbansi sampel dan standar terhadap blanko dalam 60 menit. Pada panjang gelombang 500 nm.<sup>20, 21</sup>

Prinsip : Pemeriksaan menggunakan metode GOD-PAP adalah glukosa dalam sampel dioksidasi membentuk asam glukonat dan peroksida. Hidrogen peroksida 4-Aminoatypirene dengan indikator fenol dikatalis dengan POD membentuk quinonemine dan air.<sup>21</sup>



Tabel 3.2. Prosedur Kerja

	Blankoo	Sampel	Standar
<b>Serum</b>	-	10 $\mu$ l	-
<b>Standar</b>	-	-	10 $\mu$ l
<b>Reagen</b>	1000 $\mu$ l	1000 $\mu$ l	1000 $\mu$

### *Informed consent*

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

## **3.7 Pengolahan dan analisis data**

### **3.7.1 Pengelolaan data**

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

#### **a. *Editing***

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

**b. Coding**

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

**c. Entry data**

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

**d. Cleaning data**

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

**e. Saving data**

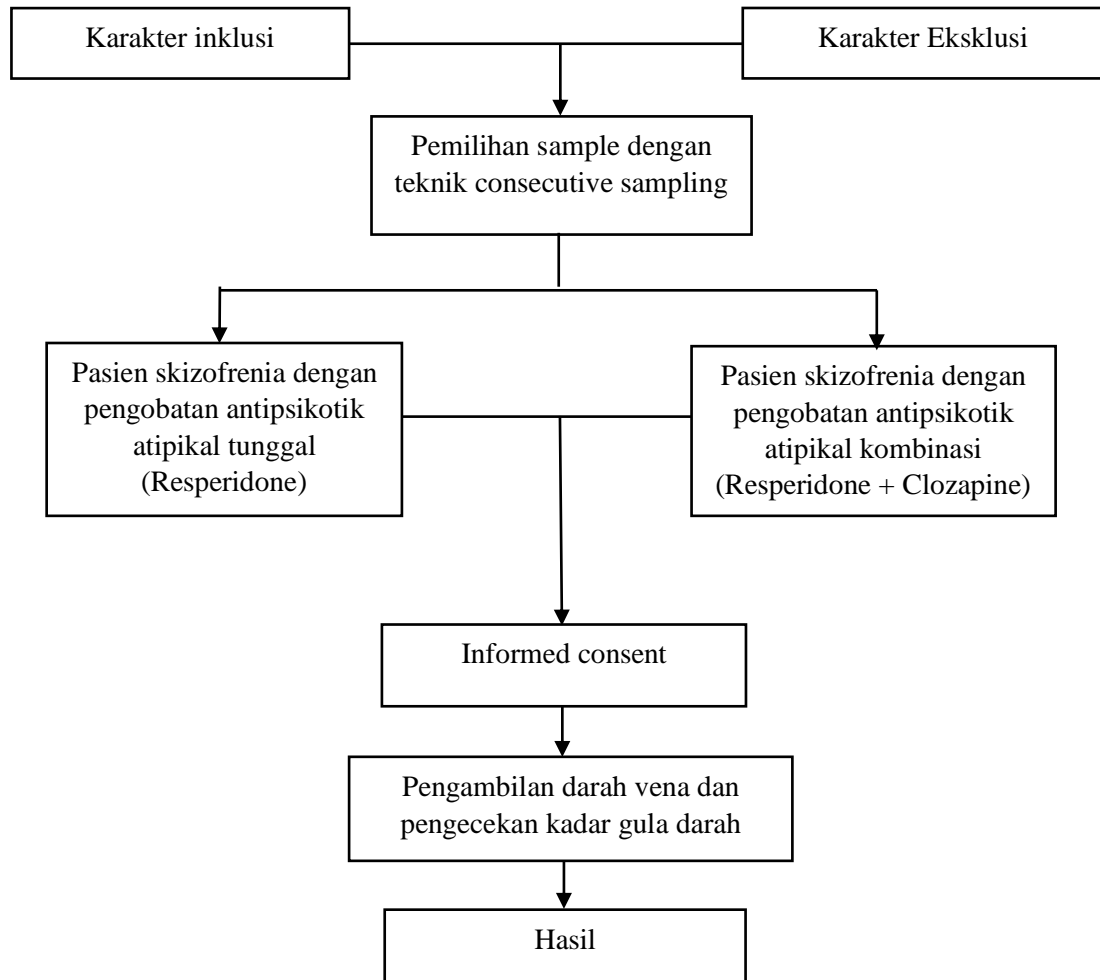
Merupakan penyimpanan data untuk siap dianalisis.

**3.7.2 Analisis data**

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

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

### 3.8 Kerangka Kerja



Gambar 3.1. Kerangka Kerja

## **BAB 4**

### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

#### **4.1 Hasil Penelitian**

Penelitian ini dilakukan di RSUD. Madani, Medan, Sumatera Utara yang beralamat di Jl. Arief Rahman Hakim No. 168, Sukramai I, Kec. Medan Area, Kota Medan, Sumatera Utara, berdasarkan persetujuan Komisi Etik dengan nomor :625/KEPK/FKUMSU/2021. Jenis penelitian ini adalah penelitian deskriptif analitik dengan rancangan penelitian yang dipakai adalah studi *cross sectional*, yang bertujuan untuk mengetahui perbedaan kadar gula darah pada pasien skizofrenia yang menggunakan obat antipsikotik tunggal dan kombinasi. Responden penelitian ini adalah pasien skizofrenia Rawat Jalan di RSUD. Madani, yang berjumlah 30 pasien skizofrenia rawat jalan, 15 pasien yang menggunakan obat antipsikotik tunggal dan 15 pasien yang menggunakan obat antipsikotik kombinasi. Penelitian ini melakukan pengambilan darah vena pada pasien skizofrenia yang menggunakan antipsikotik tunggal dan kombinasi untuk melihat kadar gula darah. Sebelum dilakukan pengambilan darah vena peneliti melakukan *informed consent* kepada responden dan meminta menandatangani lembar persetujuan, kemudian melakukan pengambilan darah perifer pada responden. Hasil penelitian ini disajikan sebagai berikut :

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

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

Tabel 4.1 Distribusi data pasien skizofrenia

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

Dari tabel 4.1 dapat dilihat bahwa demografi pasien skizofrenia yang ada di RSUD. Madani, pasien dengan jenis kelamin terbanyak adalah laki-laki dengan jumlah 18 orang (60%) sedangkan pasien perempuan 12 orang (40%). Berdasarkan rentang usia di jumpai pasien terbanyak pada usia rentang 26-35 tahun dengan jumlah 12 orang (40%), lalu di ikuti dengan usia 36-45 tahun dengan jumlah 10 orang (33.3%), dan berikutnya rentang usia 46-55 tahun berjumlah 4 orang (13.3%), sedangkan rentang usia yang sedikit adalah usia 15-25 tahun dan 56-65 tahun berjumlah 2 orang (6.7%). Berdasarkan pemakaian obat antipsikotik tunggal berjumlah 15 orang (50%) dan antipsikotik kombinasi 15 orang (50%).

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

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan pada pasien skizofrenia berdasarkan jenis kelamin yang menggunakan antipsikotik tunggal dan kombinasi dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

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

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

Berdasarkan tabel 4.2 diatas dimana jenis kelamin pasien skizofrenia yang menggunakan antipsikotik tunggal maupun kombinasi, pada 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 kombinsasi sebanyak 4 orang (13.3%).

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

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan pada pasien skizofrenia berdasarkan usia yang menggunakan antipsikotik tunggal dan kombinasi dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

Tabel 4.3 Data Berdasarkan Usia Pasien Skizofrenia yang Menggunakan Antipsikotik Tunggal dan Kombinasi

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

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

#### 4.1.4 Kadar Gula Darah Responden yang Memakai Antipsikotik Tunggal dan Kombinasi

Distribusi pasien skizofrenia di RSUD. Madani, yang memakai obat antipsikotik tunggal dan kombinasi sebanyak 30 responden, meliputi nilai tertinggi dan terendah dari tiap obat yang dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

Tabel 4.4 Distribusi Nilai Kadar Glukosa Darah yang Menggunakan Antipsikotik Tunggal dan Kombinasi

	Presentase		Nilai		Rerata (mg/dl)	Standar Deviasi
	N	(%)	Tertinggi (mg/dl)	Terendah (mg/dl)		
<b>Tunggal</b>	15	50 %	207	108	184.1	32.78
<b>Kombinasi</b>	15	50 %	301	226	260	21.06

Berdasarkan pada tabel diatas dapat dilihat bahwa dengan jumlah pasien masing-masing penggunaan obat antipsikotik baik tunggal dan kombinasi sebanyak 15 orang (50%) dan diketahui nilai kadar gula darah tertinggi pada pasien yang menggunakan antipsikotik tunggal yaitu 207 mg/dl dan nilai terendahnya 108 mg/dl, sedangkan pasien yang menggunakan antipsikotik kombinasi didapati nilai tertingginya sebesar 301 mg/dl dan kadar terendah 226 mg/dl. Untuk nilai rerata antipsikotik tunggal berjumlah 184.1 mg/dl, dan rerata antipsikotik kombinasi berjumlah 260 mg/dl.



#### 4.1.5 Distribusi Frekuensi Kadar Glukosa Darah Berdasarkan Jenis Kelamin

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan distribusi frekuensi kadar glukosa darah berdasarkan jenis kelamin yang menggunakan antipsikotik tunggal dan kombinasi dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

Tabel 4.5 Distribusi Frekuensi Nilai Kadar Glukosa Darah Yang Berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	N	Presentase (%)	Kadar Glukosa Darah			
			Antipsikotik Tunggal		Antipsikotik Kombinasi	
			Tertinggi	Terendah	Tertinggi	Terendah
			(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)
<b>Laki-Laki</b>	18	60	219	108	301	240
<b>Perempuan</b>	12	40	210	119	279	226

Berdasarkan hasil tabel diatas jenis kelamin laki-laki yang menggunakan antipsikotik tunggal dengan kadar glukosa darah tertinggi adalah 219 mg/dl dan terendah dengan nilai 108 mg/dl, sedangkan antipsikotik kombinasi nilai tertinggi adalah 301 mg/dl, nilai terendah 240 mg/dl. Pada jenis kelamin perempuan yang menggunakan antipsikotik kombinasi dengan kadar glukosa darah tertinggi adalah 210 mg/dl, dan terendah dengan nilai 119 mg/dl, sedangkan antipsikotik kombinasi nilai tertinggi adalah 279 mg/dl, nilai terendah 226 mg/dl.

#### 4.1.6 Distribusi Frekuensi Kadar Glukosa Darah Berdasarkan Usia

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan distribusi frekuensi kadar glukosa darah berdasarkan usia yang menggunakan antipsikotik tunggal dan kombinasi dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

Tabel 4.6 Distribusi Frekuensi Kadar Glukosa Darah berdasarkan Usia yang Menggunakan Antipsikotik Tunggal dan Kombinasi

Usia	N	Persentase (%)	Kadar Glukosa Darah			
			Antipsikotik Tunggal		Antipsikotik Kombinasi	
			Tertinggi	Terendah	Tertinggi	Terendah
15-25 Tahun	2	6.7	-	-	276	267
26-35 Tahun	12	40	219	108	301	227
36-45 Tahun	10	33.3	212	187	275	240
46-55 Tahun	4	13.3	189	167	274	274
56-65 Tahun	2	6.7	198	198	260	260

Berdasarkan hasil tabel diatas didapatkan usia 15-25 tahun dengan antipsikotik kombinasi kadar glukosa darah tertinggi adalah 276 mg/dl dan terendah 267 mg/dl, pada usia 26-35 tahun dengan antipsikotik tunggal kadar glukosa darah tertinggi adalah 219 mg/dl dan terendah 108 mg/dl, sedangkan pada antipsikotik kombinasi kadar glukosa darah tertinggi adalah 301mg/dl dan terendahnya 227 mg/dl, usia 36-45 tahun dengan antipsikotik tunggal kadar glukosa darah tertinggi adalah 212 mg/dl dan terendah 187 mg/dl, sedangkan pada antipsikotik kombinasi kadar glukosa darah tertinggi adalah 275 mg/dl dan nilai terendahnya 240 mg/dl, usia 46-55 tahun dengan antipsikotik tunggal kadar glukosa darah tertinggi adalah 189 mg/dl dan terendah 167 mg/dl, pada antipsikotik kombinasi kadar glukosa darah tertinggi 274 mg/dl dan nilai terendah 274 mg/dl, dan pada usia 56-65 tahun dengan antipsikotik tunggal nilai kadar glukosa darah tertinggi

198 mg/dl dan terendahnya 198 mg/dl, sedangkan pada antipsikotik kombinasi kadar glukosa darah tertinggi 260 mg/dl dan nilai terendah 260mg/dl.

#### 4.1.6 Pengaruh Pemberian Obat Risperidon dan Clozapin Terhadap Nilai Kadar Gula Darah

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

Tabel 4.7 Uji Normalitas Shapiro – Wilk

Shapiro - Wilk		
	N	Sig
<b>Tunggal</b>	15	0.012
<b>Kombinasi</b>	15	0.598

Pada uji normalitas Shapiro-Wilk, didapatkan nilai p pada data pemakaian antipsikotik tunggal sebesar 0.012 dan antipsikotik kombinasi sebesar 0.598. Dalam uji normalitas, data dianggap terdistribusi normal apabila didapatkan nilai  $p > 0.05$ . Hal ini dikatakan signifikasi, apabila data yang didapatkan berdistribusi tidak normal, maka dilanjutkan dengan analisis data non-parametrik dengan uji 2 independent test (Mann Whitney) tidak berpasangan pada kelompok yang berdistribusi tidak normal.

Tabel 4.8 Perbedaan Kadar Glukosa Darah pada Pasien Skizofrenia yang Menggunakan Obat Antispikotik Tunggal Dan Kombinasi.

Mann Whitney

	Rata-rata nilai kadar gula darah (mg/dl)	N	Nilai P
<b>Tunggal</b>	184.1	15	0.001
<b>Kombinasi</b>	260	15	

Berdasarkan tabel diatas dapat dilihat diantara hasil responden yang memakai antipsikotik tunggal dan kombinasi, memiliki nilai p sebesar 0.001. Pada *u-test* tidak berpasangan, dianggap berpengaruh apabila nilai  $p < 0.05$ . Hal ini bermakna, terdapat perbedaan yang bermakna pada pasien skizofrenia yang menggunakan obat antipsikotik tunggal dan kombinasi di RSUD. Madani Medan.

## 4.2 Pembahasan

Berdasarkan hasil penelitian ini dengan jumlah responden 30 pasien, terdapat perbandingan penggunaan antipsikotik atipikal tunggal dan kombinasi terhadap kadar gula darah pada pasien skizofrenia. Dengan nilai tertinggi pada pasien yang menggunakan antipsikotik tunggal yaitu 207 mg/dl, sedangkan pasien yang menggunakan antipsikotik kombinasi didapati nilai tertingginya sebesar 301 mg/dl. Untuk nilai rerata antipsikotik tunggal berjumlah 184.1 mg/dl, dan rerata antipsikotik kombinasi berjumlah 260 mg/dl. Peneliti melakukan pemeriksaan kadar gula darah sewaktu dimana didapatkan nilai paling rendah dan paling tinggi pada pengguna antipsikotik tunggal yaitu 108 Mg/dl dan 207 Mg/dl dengan nilai rata-rata sebesar 184,1 Mg/dl sedangkan nilai paling rendah dan paling tinggi pada pengguna antipsikotik kombinasi yaitu 226 Mg/dl dan 301 Mg/dl dengan nilai rata-rata sebesar 260 Mg/dl.

Pada penelitian ini dijumpai perbedaan yang bermakna antara pemakain antipsikotik tunggal dan kombinasi pada pasien skizofrenia dengan nilai  $p= 0.001$  ( $p<0.05$ ). Dari penelitian ini dijumpai adanya peningkatan kadar gula darah pada antipsikotik atipikal kombinasi dibandingkan dengan antipsikotik atipikal tunggal, hal ini karena mekanisme antipsikotik atipikal yang merupakan antagonis dari reseptor serotonin atau hidroksitriptamin (5-HT<sub>2</sub>) dan dopamin tipe 2 (D<sub>2</sub>) dapat menginduksi sindroma metabolik seperti kenaikan berat badan, hipertensi serta hiperglikemia. Obat antipsikotik atipikal ini bekerja menghambat depolarisasi membran sel. Terhambatnya depolarisasi menyebabkan tertutupnya Ca<sup>2+</sup> channel, penurunan kadar Ca dalam intrasel yang menyebabkan penurunan sekresi insulin. Penurunan insulin menyebabkan tidak terjadinya pengikatan glukosa didalam intrasel, sehingga terjadi penumpukan glukosa atau hiperglikemia.<sup>3,18,24</sup>

Pada penggunaan kombinasi dapat meningkatkan kedudukan reseptor D2. Reseptor dopamin penting dalam terjadinya *reward* dari makanan. Keadaan ini selanjutnya akan membawa kepada kebiasaan makan yang semakin meningkat. Peningkatan *intake* makanan yang tidak terkontrol akan dikompensasi oleh tubuh dengan mengekskresikan insulin, akibatnya akan terjadi hiperinsulinemia. Hiperinsulinemia yang terjadi akan menyebabkan resistensi insulin. Menurut penelitian sebelumnya ikatan clozapin dan risperidon pada reseptor muskarinik berikatan dengan terjadinya resistensi insulin. Keadaan yang lebih parah dapat menyebabkan kegagalan dalam regulasi reseptor insulin yang akhirnya akan menyebabkan intoleransi glukosa.<sup>3,22,25</sup>

Clozapin diindikasikan pada pasien yang tidak merespon atau intoleran dengan obat antipsikotik konvensional. Clozapin bekerja secara sinergis, membangkitkan stimulasi listrik pelepas neurotransmitter yang tidak jelas. Berdasarkan penelitian sebelumnya regulasi aktivitas saraf yang ditimbulkan oleh clozapin di korteks prefrontal dengan merangsang akson di lapisan IV dan V dan merekam efek listrik dalam sel piramidal postsinaptik dari lapisan II dan III. Peningkatan populasi yang dipicu oleh clozapin, yang dimediasi oleh reseptor serotonin (5-HT-R), fosfolipase C $\beta$ , dan Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII). Immunoblotting menunjukkan bahwa aktivasi clozapin dari CaMKII adalah 5-HT-R-dimediasi. Menariknya, antagonis reseptor asam N-metil-D-asam aspartat (NMDA-R) ( $\pm$ ) 2-Amino-5-phosphonovaleric acid (APV) menghilangkan peningkatan populasi yang dimediasi clozapin, menunjukkan bahwa 5-HT-R, NMDA-R dan CaMKII membentuk triad sinergis, yang meningkatkan potensi post-sinaptik rangsang, sehingga meningkatkan populasi. Dalam pembuktian, clozapin serta NMDA augmented field potensi post-sinaptik rangsang dan (5-HTantagonis-R), APV, dan inhibitor CaMKII menghilangkan peningkatan ini. Seperti yang ditunjukkan sebelumnya, CaMKII mengikat subunit NMDA-R NR2B menjadi aktif secara konstitutif, sehingga menginduksi perekrutan reseptor -amino-3-hidroksil-5-metil-4-isoksazol-propionat (AMPA) ke membran postsinaptik dan peningkatan potensi post-sinaptik rangsang.

Coimmunoprecipitasi menunjukkan bahwa clozapin berpengaruh terhadap interaksi antara CaMKII, NR2B, dan 5-HT-R, kemungkinan dalam sistem membran postsinaptik, karena perlakuan awal dengan metil- $\beta$ -siklodekstrin, agen yang mengganggu sistem, menghambat koimmunoprecipitasi serta potensi postsinaptik rangsang. Singkatnya, clozapine berfungsi di korteks prefrontal dengan mengatur sinergisme antara 5-HT-R, CaMKII, dan NMDA-R, yang menambah rangsangan pada neuron korteks prefrontal pada lapisan II/III.<sup>26-28</sup>

Clozapine disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) Amerika Serikat pada tahun 1989 dan dipasarkan pada tahun 1990 di Amerika Serikat untuk pengobatan skizofrenia yang resistan terhadap pengobatan yang didefinisikan sebagai setidaknya 2 percobaan antipsikotik nonclozapine pada dosis yang memadai (400 hingga 600 mg klorpromazin setara per hari) kecuali jika dilarang oleh efek samping dan durasi ( $\geq 6$  minggu) tanpa manfaat. 20-30% pasien dengan diagnosis skizofrenia menunjukkan resistensi pengobatan. Biaya tahunan untuk resistan terhadap pengobatan, yang meliputi biaya obat antipsikotik, rawat inap, dan penggunaan sumber daya kesehatan total adalah 3 hingga 11 kali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan biaya untuk skizofrenia pada umumnya. Clozapine saat ini membawa indikasi *Food and Drug Administration* (FDA) untuk digunakan pada pasien yang resistan terhadap pengobatan dan untuk gangguan skizoafektif. Penggunaan clozapine di luar label termasuk pengobatan pasien kekerasan, agresif, pasien dengan tardive dyskinesia, dan gangguan bipolar yang resistan terhadap pengobatan dan pada psikosis yang terkait dengan penyakit Parkinson. Kemanjuran clozapine telah berulang kali ditunjukkan. Mengenai tolerabilitas, clozapine memberikan risiko rendah efek samping ekstrapiramidal. Sekarang diakui sebagai standar emas untuk pengobatan pasien yang resisten terhadap obat. Namun, 40% hingga 60% pasien resistan terhadap pengobatan tidak memiliki hasil yang manjur atau hanya memiliki respons parsial terhadap pengobatan clozapine.<sup>29,30</sup>

Skizofrenia resisten pengobatan dibagi menjadi 3 jenis. Pertama adalah pseudo-resisten terhadap pengobatan, yaitu 25% hingga 30% pasien resisten

terhadap pengobatan. Kurangnya perbaikan gejala karena tidak mendapatkan terapi dengan dosis yang tepat/konsentrasi plasma dan durasi pengobatan antipsikotik. Dengan optimalisasi dosis/konsentrasi plasma, pasien akan merespon dengan normal terhadap obat. Kedua adalah pasien resisten terhadap pengobatan, 20% hingga 30% pasien, yang merespons clozapine. Ketiga adalah ultra-resisten terhadap pengobatan, yang mewakili 40% hingga 60% pasien clozapine yang gagal atau hanya memiliki respons parsial terhadap uji coba clozapine yang memadai. Percobaan clozapine yang memadai ditentukan oleh 2 faktor: dosis obat yang memadai dan durasi pengobatan yang memadai. Dosis minimum untuk respons telah dilaporkan > 350 mg/mL. Sayangnya, batas atas kisaran dosis tidak jelas. Oleh karena itu, disarankan untuk meningkatkan dosis jika tidak ada respon, dilihat dari tolerabilitas pasien. Konsentrasi di atas 1000 mg/mL jarang dikaitkan dengan respons. Secara historis, durasi pengobatan diperkirakan antara 3 dan 6 bulan. Namun, rekomendasi saat ini menyarankan bahwa durasi 2 hingga 3 minggu setelah peningkatan dosis adalah waktu yang cukup untuk menentukan respons.<sup>29,30</sup>

Dosis anjuran penggunaan clozapin yaitu 150-600 mg/hari. Pada penelitian ini clozapin yang paling banyak digunakan dengan dosis 25-50 mg/hari. Sedangkan dosis anjuran penggunaan risperidon yaitu 2-8 mg/ hari. Pada penelitian ini risperidon yang paling banyak digunakan dengan dosis 4 mg/hari.<sup>3,8,17</sup>

Efek samping yang terjadi pada penggunaan obat antipsikotik dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain : perbedaan individu dalam mentoleransi efek samping dari setiap obat, semakin banyak kombinasi yang digunakan maka semakin besar pula kemungkinan terjadinya resiko efek samping, efek samping yang terjadi berdasarkan kekuatan afinitas pada setiap reseptor yang diduduki dari masing-masing obat yang dikombinasikan.<sup>3,22</sup>

Hasil penelitian ini juga sesuai dengan penelitian Afra Chaula dan kawan-kawan yang melihat perbandingan antara penggunaan antipsikotik atipikal

terhadap peningkatan kadar gula darah sewaktu pada pasien skizofrenia, dimana peneliti ini mengambil sampel yang mengkonsumsi obat clozapin dan risperidon dengan golongan obat atipikal. Dari kedua obat dengan golongan antipsikotik atipikal dijumpai dapat meningkatkan kadar gula darah lebih tinggi dengan P value = 0.031 ( $P < 0.05$ ). Didapatkan bahwa rata-rata kadar gula darah dengan mengkonsumsi risperidon 12.5 mg/dl.<sup>8</sup>

Penelitian ini juga sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Yuni Kartika dan kawan-kawan yang melihat gambaran kadar gula darah pasien skizofrenia tipe paranoid yang menggunakan antipsikotik atipikal, peneliti melakukan pengujian untuk melihat gambaran kadar gula darah pasien skizofrenia paranoid yang menggunakan antipsikotik atipikal berdasarkan jenis kelamin dan usia.<sup>3</sup> Berdasarkan literatur, prognosis pada laki-laki lebih buruk dibandingkan pada penderita perempuan, dikarenakan adanya pengaruh antidopaminergik estrogen yang dimiliki oleh perempuan. Estrogen memiliki efek pada aktivitas dopamin di nukleus akumben dengan cara menghambat pelepasan dopamin. Peningkatan jumlah reseptor dopamin di nukleus kaudatus, akumben, dan putamen merupakan etiologi terjadinya skizofrenia. Perempuan memiliki fungsi sosial yang baik jika dibandingkan dengan laki-laki, sehingga menyebabkan laki-laki cenderung lebih mudah mengalami skizofrenia.<sup>3,4</sup>

Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) yang dilaksanakan pada tahun 2018 melakukan pengumpulan data penderita diabetes mellitus pada penduduk berumur  $\geq 15$  tahun. Kriteria diabetes mellitus pada Riskesdas 2018 mengacu pada konsensus Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) yang mengadopsi kriteria *American Diabetes Association (ADA)*. Menurut kriteria tersebut, diabetes mellitus ditegakkan bila kadar glukosa darah puasa  $\geq 126$  mg/dl, atau glukosa darah 2 jam pasca beban  $\geq 200$  mg/dl, atau glukosa darah sewaktu  $\geq 200$  mg/dl dengan gejala sering lapar, sering haus, sering buang air kecil dan dalam jumlah banyak, dan berat badan turun.<sup>5</sup>

Pada Riskesdes 2018, prevalensi diabetes mellitus pada perempuan lebih tinggi dibandingkan laki-laki dengan perbandingan 1,78% terhadap 1,21% dan



pada riskesdas 2013 prevalensi pada perempuan terhadap laki-laki sebesar 1,7% terhadap 1,4%. Pada 5 tahun terakhir, prevalensi pada perempuan menunjukkan sedikit peningkatan. Sedangkan prevalensi pada laki-laki menunjukkan penurunan.<sup>5</sup>

Berdasarkan usia pada peneliti ini, Kelompok usia terbanyak pada penelitian ini adalah 26-35 tahun dan 36-45 tahun. Didapatkan usia 15-25 tahun dengan antipsikotik kombinasi sebanyak 2 orang (6.7%) , usia 26-35 tahun dengan antipsikotik tunggal sebanyak 7 orang (23.3%) dan antipsikotik kombinasi sebanyak 5 orang (16.7%), usia 36-45 tahun dengan antipsikotik tunggal sebanyak 4 orang (13.3%) dan antipsikotik kombinasi sebanyak 6 orang (20%), usia 46-55 tahun dengan antipsikotik tunggal sebanyak 1 orang (3.3%) dan antipsikotik kombinasi sebanyak 3 orang (10%) dan usia 56-65 tahun dengan antipsikotik tunggal sebanyak 1 orang (3.3%) dan antipsikotik kombinasi sebanyak 1 orang (3.3%). Hal ini sesuai dengan teori yang disampaikan oleh Kaplan, bahwa 90% pasien dalam pengobatan skizofrenia antara usia 15-55 tahun.<sup>3</sup>

Onset awal yang paling sering pada penyakit ini adalah usia 15- 30 tahun. Skizofrenia jarang terjadi pada masa kanak-kanak. Gangguan ini umumnya terjadi pada akhir masa remaja atau awal usia 20 tahun-an pada masa dimana otak sudah mencapai kematangan yang penuh.<sup>3</sup>

Hasil Riskesdas 2018 menunjukkan bahwa prevalensi diabetes melitus di Indonesia berdasarkan diagnosa dokter pada usia  $\geq 15$  tahun sebesar 2%. Angka ini menunjukkan peningkatan dibandingkan prevalensi diabetes melitus pada penduduk  $\geq 15$  tahun pada hasil Riskesdas 2013 sebesar 1,5%. Namun prevalensi diabetes melitus menurun hasil pemeriksaan gula darah meningkat dari 6,9% pada 2013 menjadi 8,5% pada tahun 2018. Angka ini menunjukkan bahwa baru sekitar 25% penderita diabetes yang mengetahui bahwa dirinya menderita diabetes.

Pada penelitian Wani dan kawan-kawan, untuk melihat diabetes melitus dan gangguan toleransi glukosa pada pasien skizofrenia yang sebelum dan sesudah menggunakan obat antipsikotik. Penelitian ini mengambil sampel laki-laki 32 orang, dan perempuan 18 orang. Didapatkan hasilnya bahwa tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan terhadap kadar gula darah pada

antipsikotik selama 6 minggu, tetapi terdapat perbedaan signifikan pada 14 minggu. Pada minggu 14 terdapat perbedaan yang signifikan, yaitu kgd puasa risperidon 99.82 mg/dl, dan haloperidol 101.73 mg/dl, dan kgd 2 jam setelah puasa rerata risperidon 147.82 mg/dl, dan haloperidol 147.73 mg/dl dengan nilai  $p=0.001$  ( $p>0.05$ ). Jadi dari hasil penelitian tersebut menunjukkan persamaan yaitu terjadinya peningkatan yang bermakna pada kadar gula darah puasa dengan penggunaan obat haloperidol dan risperidon, yang mana pada minggu ke-14 terjadinya perbedaan yang signifikan antara obat haloperidol dan risperidon, namun perbedaannya dengan peneliti yaitu Wani dan kawan-kawan menggunakan kadar gula darah puasa dan kadar gula darah 2 jam setelah puasa dengan rentang waktu yaitu 6 minggu dan 14 minggu, sedangkan peneliti hanya menggunakan kadar gula darah sewaktu dan pengambilan sampel hanya satu kali saja.<sup>23</sup>

#### **4.3 Keterbatasan Penelitian**

Keterbatasan penelitian ini adalah peneliti hanya melihat kadar gula darah sewaktu tanpa memperhatikan kadar gula darah puasa, maupun kadar gula darah setelah 2 jam, serta tidak memperhatikan gaya hidup, pola perilaku pasien selama rawat jalan, seperti kebiasaan merokok, aktivitas fisik, dan pola makan. Hal ini juga mempunyai peran penting dalam metabolisme gula darah termasuk peningkatan kadar gula darah pada pasien skizofrenia.

## **BAB 5**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Kesimpulan**

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan di RSUD Madani tentang perbedaan kadar gula darah pada pasien skizofrenia yang menggunakan obat haloperidol dan risperidon, maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Ditemukan lebih banyak pasien skizofrenia yang berobat rawat jalan di RSUD Madani berjenis kelamin laki-laki yaitu 18 orang (60%) dari 30 responden.
2. Ditemukan lebih banyak pasien skizofrenia yang dijumpai di RSUD Madani dengan usia 26-35 tahun yaitu 12 orang (40%) dari 30 responden.
3. Dijumpai rerata kadar gula darah pasien skizofrenia di RSUD Madani yang memakai antipsikotik tunggal sebesar 184.1 mg/dl.
4. Dijumpai rerata kadar gula darah pasien skizofrenia di RSUD Madani yang memakai antipsikotik kombinasi sebesar 260 mg/dl.
5. Terdapat peningkatan kadar gula darah pada pasien yang menggunakan antipsikotik atipikal kombinasi dibandingkan dengan pasien yang menggunakan antipsikotik atipikal tunggal.
6. Terdapat perbedaan yang bermakna antara pemakaian antipsikotik tipikal tunggal dan pemakaian antipsikotik atipikal kombinasi rawat jalan di RSUD Madani dengan nilai  $p$  sebesar 0.001 ( $p < 0.05$ ).

#### **5.2 Saran**

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

1. Diharapkan penelitian ini dapat menjadi perhatian pada penelitian selanjutnya dengan menggunakan variabel yang lebih luas.
2. Diharapkan penelitian ini dapat menjadi masukan bagi para klinis agar memperhatikan efek samping dari penggunaan antipsikotik.

3. Diharapkan pada penelitian selanjutnya untuk menilai lebih lanjut pada peningkatan kadar gula darah sebelum pada obat risperidon dan clozapin, sehingga peningkatan kadar gula darah lebih jelas dan akurat.
4. Diharapkan dapat menambah wawasan masyarakat akan penggunaan dan efek obat antipsikotik tipikal maupun atipikal.


## DAFTAR PUSTAKA

1. Oktarlina RZ. Diabetes Mellitus akibat Anti Psikotik pada Pasien Skizofrenia. *Medula*. 2021;10:627-632.
2. Hendra GA. Analisis Hubungan Kualitas Hidup Terhadap Penggunaan Kombinasi Obat Antipsikotik Pada Pasien Skizofrenia. *J Kesehat dr Soebandi*. 2020;8(2):128-134.
3. Kartika Y, Saida SA, Nola. Universitas Abulyatama Gambaran Kadar Gula Darah Pasien Skizofrenia Tipe Paranoid yang Menggunakan Clozapine. *J Ris dan Inov Pendidik*. 2020;2(1):108-115.
4. Hakim Kurniawan A, Elisya Y, Irfan M. Studi Literatur : Rasionalitas Penggunaan Antipsikotik Pada Pasien Gangguan Kejiwaan Skizofrenia. *J Insa Farm Indones*. 2020;3(2):199-208.
5. Kemenkes RI. Riset Kesehatan Dasar. 2018.
6. Kusuma IY, Dm PO, Fasha AA, Apriliansa EP. Gambaran Kadar Glukosa , Leukosit dan Trombosit Pasien Schizophrenia Rawat Jalan dengan Terapi Clozapine di RSUD Banyumas , Indonesia. 2020;3(3):121-130.
7. Yulianty MD, Cahaya N, Srikartika VM. Antipsychotics use and side effects in patients with schizophrenia at Sambang Lihum Hospital South Kalimantan, Indonesia. *J Sains Farm Klin*. 2017;3(2):153-164.
8. Chaula A, Mamfaluti T. Perbandingan Antara Penggunaan Antipsikotik Atipikal Terhadap Peningkatan Kadar Gula Darah Sewaktu Pada Pasien Skizofrenia di BLUD RSJ Aceh Comparison Between Atypical Antipsychotics to Increase Direct Glucose Blood Level In Patients with Schizophrenia In. *J Ilm Mhs Medisia*. 2017;2(1):1-5.
9. Aryani F, Heriani D, Nofrianti, et al. Jurnal dunia kesmas volume 6. N 3. J. Cost-Effectiveness Analysis And Efficacy Of Antipsychotics Therapy Of Haloperidol-Chlorpromazine In Schizophrenia Patients. 2017;549(01):40-42.
10. Mahardika A. Perubahan Berat Badan Dan Kadar Trigliserida Pada Pasien Skizofrenia Yang Mendapatkan Antipsikotik Atipik Selama 2 Bulan. Published online. 2017: 52-63.
11. Yanna D, Diii P, et al. Gambaran Kadar Kolesterol Total Pada Pasien Skizofrenia Yang Mendapat Terapi Obat Antipsikotik Tahun 2020. Published online. 2020;5(2):115-122.
12. Iriondo MR, Salaberria K, Echeburua E. Schizophrenia: Analysis and Psychological Treatment According to the Clinical Staging. 2017: 52-63.
13. Rafsanjani A, Darmawan E, Kurniawan NU, et al. Jurnal Surya Medika Volume 5 No . 2 Februari 2020;5(2):126-130.
14. Suhada SA. Hubungan Lama Mengonsumsi Antipsikotik dengan Peningkatan Berat Badan Pasien Skizofrenia di RSJ Bina Karsa Medan SKRIPSI. Published online. 2019.
15. 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. *Indones J Clin Pharm.* 2019;8(1).
16. Ih Hariyanto, Putri RA, Untari EK. Different Type of Antipsychotic Therapies on Length of Stay of Acute Schizophrenia Patients in Sungai Bangkong Regional Mental Hospital Pontianak. *Indones J Clin Pharm.* 2017;5(2):115-122.
  17. Syarif A, Ascobat P, Setiabudi R, et al. Farmakologi dan Terapi. Badan penerbit FKUI. Edisi 5; Jakarta 2012.
  18. Dursun SM, Szemis A, Andrews H, Reveley MA. The effects of clozapine on levels of total cholesterol and related lipids in serum of patients with schizophrenia: A prospective study. *J Psychiatry Neurosci.* 2019;24(5):453-455.
  19. 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 2017; 95-102.
  20. Modeling LM, Measurement F, Snowrift ON, et al. Perbandingan Hasil Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah Sewaktu Menggunakan Serum Dan Plasma Edta. *J Wind Eng Ind Aerodyn.* 2019;26(3):1-4.
  21. Subiyono, Martsiningsih MA, Gabrela D. Gambaran kadar glukosa darah metode GOD-PAP (Glucose Oksidase – Peroxidase Aminoantypirin) sampel serum dan plasma EDTA (Ethylen Diamin Terta Acetat). *J Teknol Lab.* 2017;5(1):45-48.
  22. Yulianty MD, Cahaya N, Srikartika VM. Studi Penggunaan Antipsikotik dan Efek Samping pada Pasien Skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Sambang Lihum Kalimantan Selatan. *J Sains Farm Klin.* 2017;3(2):153.
  23. Wani RA, Dar MA, Margoob MA, Rather YH, Haq I, Shah MS. Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia, before and after antipsychotic treatment. *J Neurosci Rural Pract.* 2017;6(1):17-22.
  24. Kartika Y, Saida SA, Nola S. Gambaran Kadar Gula Darah Pasien Skizofrenia Tipe Paranoid yang Menggunakan Clozapine di BLUD Rumah Sakit Jiwa Aceh. *J Aceh Med.* 2018;4(1):28-35.
  25. Yulianty MD, Cahaya N, Srikartika VM. Studi Penggunaan Antipsikotik dan Efek Samping pada Pasien Skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Sambang Lihum Kalimantan Selatan. *J Sains Farm Klin.* 2017;3(2):153.
  26. Anthony TW, Azmitia EC. Molecular characterization of antipeptide antibodies against the 5-HT1A receptor: evidence for state-dependent antibody binding. *Molecular Brain Research.* 2017;50:277–284.
  27. Chen L, Yang CR. Interaction of Dopamine D1 and NMDA Receptors Mediates Acute Clozapine Potentiation of Glutamate EPSPs in Rat Prefrontal Cortex. *J Neurophysiol.* 2017;87:2324–2336.
  28. Diaz-Mataix L, Scorza MC, Bortolozzi A, Toth M, Celada P, Artigas F. Involvement of 5-HT1A receptors in prefrontal cortex in the modulation of dopaminergic activity: role in atypical antipsychotic action. *J Neurosci.* 2018; 25:10831–10843.
  29. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, de Bartolomeis A, van

- Beveren NJM, Birnbaum ML, et al. Treatment-resistant schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group consensus guidelines on diagnosis and terminology. *Am J Psychiatry*. 2017; 174 (3): 216 -29.
30. Miyamoto S, Miyake N, Jarskog LF, Fleischhacker WW, Lieberman JA. Pharmacological treatment of schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents. *Mol Psychiatry*. 2017; 17 (12): 1206 - 27.

## Lampiran 1 : Ethical Cleance



**UMSU**  
Unggul | 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 : 625KEPK/FKUMSU/2021

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :  
 The Research protocol proposed by

Peneliti Utama : Popi Latifah Bawean  
 Principal In Investigator

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

Dengan Judul  
 Title

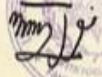
**"PERBANDINGAN PENGGUNAAN ANTIPSIKOTIK ATIPIKAL TUNGGAL DAN KOMBINASI TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH PADA PASIEN SKIZOFRENIA "**

**" COMPARISON OF THE USE OF ATYPICAL SINGLE ANTIPYSCOTIC AND COMBINATIONS ON BLOOD GLUCOSE 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 22 September 2021 sampai dengan tanggal 22 September 2022  
 The declaration of ethics applies during the periode September 22, 2021 until September 22, 2022

Medan, 22 September 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 : [madanl.rsu@gmail.com](mailto:madanl.rsu@gmail.com) Website : [WWW.RSU-MADANI-MEDAN.COM](http://WWW.RSU-MADANI-MEDAN.COM)

---

**SURAT KETERANGAN**  
**NO : 158/ SKet / B / RSUM / XI / 2021**

Hal Izin Penelitian

Kepada Yth,  
Direktur Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara  
Di Tempat

Dengan hormat,

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

Adapun nama mahasiswa/i tersebut adalah sebagai berikut :

Nama : Popi Latifah Bawean  
NIM : 1808260075  
Judul : Perbandingan Penggunaan Antipsikotik Atipikal Tunggal Dan Kombinasi Terhadap Kadar Glukosa Darah Pada Pasien Skizofrenia.

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

Kabag Yanmed  
RSU Madani Medan

  
dr. H. Tommy Hendra, MKM

**Lampiran 3 : Selesai Penelitian**

**RUMAH SAKIT UMUM *Madani* MEDAN**

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

---

**SURAT KETERANGAN**  
**NO : 159/ SKet / C / RSUM / XI / 2021**

Hal Selesai Penelitian

Kepada Yth,  
Direktur Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara  
Di Tempat

Dengan hormat,


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

Adapun nama mahasiswa/i tersebut adalah sebagai berikut :

Nama : Popi Latifah Bawean  
NIM : 1808260075  
Judul : Perbandingan Penggunaan Antipsikotik Atipikal Tunggal Dan Kombinasi Terhadap Kadar Glukosa Darah Pada Pasien Skizofrenia.

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

Kabag Yanmed  
RSU Madani Medan



dr. H. Tommy Hendra, MKM

#### **Lampiran 4 : *Informed Consent***

##### LEMBAR PENJELASAN KEPADA CALON RESPONDEN PENELITIAN

Assalamu'alaikum Wr.Wb/Salam Sejahtera

Perkenalkan, nama saya Tarisa Anandasmara, mahasiswi 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 Glukosa 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 terkendalkan, 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 suka rela 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: Popi Latifah Bawean

Alamat: Jl. Pimpong No.22 Medan

No. Hp/Wa: 087871966460 / 082295085964

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, 2022

Peneliti

( Popi Latifah Bawean )

*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 5 : Dokumentasi Penelitian**



## Lampiran 6 : Statistik

			Descriptives	
			Statistic	Std. Error
Risperidon	Mean		184.0667	8.46588
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	165.9092	
		Upper Bound	202.2242	
	5% Trimmed Mean		186.3519	
	Median		190.0000	
	Variance		1075.067	
	Std. Deviation		32.78821	
	Minimum		108.00	
	Maximum		219.00	
	Range		111.00	
	Interquartile Range		39.00	
	Skewness		-1.421	.580
	Kurtosis		1.454	1.121
	Risperidon + clozapin	Mean		260.0000
95% Confidence Interval for Mean		Lower Bound	248.3349	
		Upper Bound	271.6651	
5% Trimmed Mean			259.6111	
Median			267.0000	
Variance			443.714	
Std. Deviation			21.06453	
Minimum			226.00	
Maximum			301.00	
Range			75.00	
Interquartile Range			34.00	
Skewness			-.056	.580
Kurtosis			-.424	1.121

	Tests of Normality					
	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Risperidon	.202	15	.100	.839	15	.012
Risperidon + clozapin	.164	15	.200 <sup>*</sup>	.954	15	.598

## Mann-Whitney Test

		Ranks		
		N	Mean Rank	Sum of Ranks
kadar gula darah	kombinasi	15	23.00	345.00
	tunggal	15	8.00	120.00
	Total	30		

### Test Statistics<sup>a</sup>

	kadar gula darah
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	120.000
Z	-4.667
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.000 <sup>b</sup>



## Lampiran 8. Artikel Publikasi

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

Popi Latifah Bawean<sup>1)</sup>, Isra Thristy<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Faculty of Medicine, Muhammadiyah University of Sumatera Utara

<sup>2)</sup>Departement of Biokimia, Muhammadiyah University of Sumatera Utara

Corresponding Author : Isra Thristy

Muhammadiyah University of Sumatera Utara

[popybawean18@gmail.com](mailto:popybawean18@gmail.com)<sup>1)</sup>, [israthristy@umsu.ac.id](mailto:israthristy@umsu.ac.id)<sup>2)</sup>

#### Abstrak

**Background:** Schizophrenia is a severe mental disorder characterized by many disturbances in thinking, language, perception, and a sense of self-awareness. Pharmacotherapy in schizophrenic patients is the use of antipsychotics, either alone or in combination. In addition, antipsychotic drugs can be combined with other drugs such as antidepressants, antiparkinsonian. Concurrent administration of first-generation (typical) and second-generation (atypical) antipsychotics occurs when the administration of first/second generation antipsychotics has no effect. In the long term use of the drug can cause extrapyramidal symptoms, metabolic disorders such as increased blood glucose levels. **Objective:** To compare the use of single and combined atypical antipsychotics on blood glucose levels in schizophrenic patients. **Methods:** This research is a descriptive analytic study with a non-probability sampling technique that is carried out by taking venous blood, and then examining the blood in the laboratory using spectrophotometry. The number of samples used was 30 schizophrenic patients, of which 15 were taking a single antipsychotic drug, and 15 people taking a combination antipsychotic drug. Then the analysis was carried out using the Mann-Whitney test. **Results:** The results of the Mann-Whitney test showed that there was a significant difference between the use of single antipsychotics and combination antipsychotics in schizophrenic patients with  $P$  value = 0.001 ( $p < 0.05$ ). The use of combination antipsychotics has a higher risk than single antipsychotics. **Conclusion:** The use of single antipsychotics has a significant difference with combination antipsychotics on blood glucose levels in schizophrenic patients.

**Keywords:** Schizophrenia, Antipsychotic Side Effects, Blood Glucose Level, Clozapine and Risperidone.

#### Pendahuluan

Skizofrenia merupakan suatu kondisi gangguan jiwa yang parah, ditandai dengan banyaknya gangguan dalam berpikir, berbahasa persepsi, dan rasa kesadaran diri. Skizofrenia merupakan gangguan mental yang sering terjadi dan hampir 1% penduduk di dunia menderita skizofrenia selama hidup mereka. Pada pasien skizofrenia juga dapat

mengalami gejala positif maupun gejala negatif. Gejala positif yang dialami yaitu halusinasi, delusi, waham, bicara dan perilaku yang tidak teratur, sedangkan gejala negatif yang dapat dialami misalnya, afek datar, apatis dan penarikan sosial.<sup>1-3</sup>

Menurut data *World Health Organization* (WHO) tahun 2019, terdapat 264 juta orang terkena depresi, 45 juta orang

terkena bipolar, 22 juta terkena Skizofrenia, serta 50 juta terkena dimensia. Sementara Hasil Riset Kesehatan Dasar 2018 menunjukkan prevalensi gangguan jiwa berat adalah 7,0% dan prevalensi gangguan mental emosional pada penduduk umur  $\geq 15$  tahun adalah 9,8%. Setiap tahunnya, kejadian dengan keluhan gangguan mental khususnya skizofrenia ini di Indonesia berjumlah sekitar 15.2% per 100.000 penduduk asli Indonesia, hampir 70% pasien skizofrenia di rawat dibagian Psikiatri. Prevelensi skizofrenia di Indonesia sekitar 74.3% dan untuk khusus daerah Sumatera Utara sekitar 88.1%, sesuai dengan data Riset Kesehatan Dasar (Risikesdas) 2018. Sampai saat ini, skizofrenia masih merupakan tantangan besar di Indonesia itu sendiri.<sup>4,5</sup>

Antipsikotik merupakan *first line therapy* yang efektif mengatasi skizofrenia dengan cara memodulasi neurotransmitter yang terlibat. Antipsikotik merupakan antagonis pada berbagai sistem neurotransmitter termasuk sistem dopaminergik, andrenergik, serotonergik, histaminergik dan sub tipe reseptor muskarinik. Neurotransmitter mempengaruhi jalur metabolisme dan juga regulasi asupan makanan baik secara langsung maupun tidak langsung yang kemudian akan meningkatkan resiko terjadinya hiperglikemia terutama antipsikotik golongan atipikal.<sup>6</sup>

Penatalaksanaan farmakoterapi pada pasien skizofrenia yaitu dengan penggunaan antipsikotik, baik tunggal maupun kombinasi. Dari referensi sebelumnya melaporkan bahwa pemberian obat antipsikotik dapat dikombinasi dalam bentuk tipikal-tipikal, tipikal-atipikal, maupun atipikal-atipikal. Selain itu, obat antipsikotik dapat dikombinasi dengan obat lainnya seperti, antidepresan, antiparkinson. Pemberian secara bersamaan antipsikotik generasi pertama (tipikal) dan kedua (atipikal) terjadi apabila pemberian antipsikotik generasi pertama/kedua tidak memberikan efek.<sup>2,6</sup>

Antipsikotik dapat menyebabkan efek samping pada gangguan metabolik yang

sangat serius, seperti diabetes tipe 2 dan hiperglikemia darurat, dimana sampai saat ini tidak ada pendekatan yang efektif untuk mengatasi efek sampingnya. Efek samping yang terjadi dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain, perbedaan individu dalam mentoleransi efek samping dari setiap obat, semakin banyak kombinasi yang digunakan maka semakin besar pula kemungkinan terjadinya risiko efek samping. Hal ini berdasarkan kekuatan afinitas pada setiap reseptor yang diduduki dari masing-masing obat yang dikombinasikan.<sup>7</sup>

### Metode Penelitian

Jenis penelitian ini adalah deskriptif analitik dengan rancangan penelitian yang dipakai adalah studi *cross sectional*, dimana penelitian melakukan penelitian subjek satu kali saja pada satu waktu tertentu. Penelitian ini dilakukan pada periode Juli hingga agustus 2021. Penelitian ini dilakukan di RSUD. Madani, Medan, Sumatera Utara. Populasi dalam penelitian ini adalah pasien yang telah didiagnosa skizofrenia dan menggunakan obat antipsikotik atipikal minimal pengobatan 4 bulan di RSUD. Madani. Sampel yang diambil pada penelitian ini adalah pasien skizofrenia yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Teknik pengambilan sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah non probability sampling yaitu sampel tidak dipilih secara acak dengan metode *consecutive sampling*. Hasil penelitian dianalisis data akan dilakukan uji normalitas data. Karena jumlah sampel yang digunakan kurang dari 50 maka digunakan uji normalitas Shapiro-Wilk. Apabila data penelitian berdistribusi normal maka akan dianalisis menggunakan uji t independen, dan apabila data tidak berdistribusi normal maka akan dilakukan uji *Mann-Whitney*. Uji ini merupakan uji yang digunakan untuk menguji dua sampel independent dengan bentuk data nominal. Untuk menguji kemaknaan, hasil uji dikatakan ada hubungan yang bermakna jika nilai  $p < \alpha \leq 0.05$  dan hasil dikatakan tidak ada hubungan yang bermakna jika  $p < \alpha > 0.05$ .

## Hasil

Setelah dilakukan penelitian, data yang telah didapatkan kemudian diolah melalui proses *editing, coding, entry data*, dan *analyzing* untuk mendapatkan hasil penelitian. Analisis data dilakukan secara bertahap, yaitu univariat untuk menggambarkan distribusi frekuensi dan mendeskripsikan variabel yang diteliti, dan analisis bivariat untuk mengetahui perbandingan penggunaan antipsikotik tunggal dan kombinasi terhadap kadar glukosa darah pada pasien skizofrenia.

Tabel 1. Distribusi Pasien Skizofrenia

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

Dari tabel 1. dapat dilihat bahwa demografi pasien skizofrenia yang ada di RSUD. Madani, pasien dengan jenis kelamin terbanyak adalah laki-laki dengan jumlah 18 orang (60%) sedangkan pasien perempuan 12 orang (40%). Berdasarkan rentang usia di jumpai pasien terbanyak pada usia rentang 26-35 tahun dengan jumlah 12 orang (40%), lalu di ikuti dengan usia 36-45 tahun dengan jumlah 10 orang (33.3%), dan berikutnya rentang usia 46-55 tahun berjumlah 4 orang (13.3%), sedangkan rentang usia yang sedikit adalah usia 15-25 tahun dan 56-65 tahun berjumlah 2 orang (6.7%). Berdasarkan pemakaian obat antipsikotik tunggal berjumlah 15 orang (50%) dan antipsikotik kombinasi 15 orang (50%).

Tabel 2. Data Berdasarkan Jenis Kelamin Pasien Skizofrenia yang Menggunakan Antipsikotik Tunggal dan Kombinasi

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

Berdasarkan tabel diatas dimana jenis kelamin pasien skizofrenia yang menggunakan antipsikotik tunggal maupun kombinasi, pada 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 3. Data Berdasarkan Usia Pasien Skizofrenia yang Menggunakan Antipsikotik Tunggal dan Kombinasi.

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

Berdasarkan hasil tabel diatas didapatkan usia 15-25 tahun dengan antipsikotik kombinasi sebanyak 2 orang (6.7%) , usia 26-35 tahun dengan antipsikotik tunggal sebanyak 7 orang (23.3%) dan

antipsikotik kombinasi sebanyak 5 orang (16.7%), usia 36-45 tahun dengan antipsikotik tunggal sebanyak 4 orang (13.3%) dan antipsikotik kombinasi sebanyak 6 orang (20%), usia 46-55 tahun dengan antipsikotik tunggal sebanyak 1 orang (3.3%) dan

antipsikotik kombinasi sebanyak 3 orang (10%) dan usia 56-65 tahun dengan antipsikotik tunggal sebanyak 1 orang (3.3%) dan antipsikotik kombinasi sebanyak 1 orang (3.3%).

Tabel 4. Distribusi Nilai Kadar Glukosa Darah yang Menggunakan Antipsikotik Tunggal dan Kombinasi

	N	Presentase (%)	Nilai		Rerata (mg/dl)	Standar Deviasi
			Tertinggi (mg/dl)	Terendah (mg/dl)		
<b>Tunggal</b>	15	50 %	207	108	184.1	32.78
<b>Kombinasi</b>	15	50 %	301	226	260	21.06

Berdasarkan pada tabel diatas dapat dilihat bahwa dengan jumlah pasien masing-masing penggunaan obat antipsikotik baik tunggal dan kombinasi sebanyak 15 orang (50%) dan diketahui nilai kadar gula darah tertinggi pada pasien yang menggunakan antipsikotik tunggal yaitu 207 mg/dl dan nilai terendahnya 108 mg/dl, sedangkan pasien yang menggunakan antipsikotik kombinasi didapati nilai tertingginya sebesar 301 mg/dl dan kadar terendah 226 mg/dl. Untuk nilai rerata antipsikotik tunggal berjumlah 184.1 mg/dl, dan rerata antipsikotik kombinasi berjumlah 260 mg/dl.

Tabel 5. 5 Distribusi Frekuensi Nilai Kadar Glukosa Darah Yang Berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	N	Presentase (%)	Kadar Glukosa Darah			
			Antipsikotik Tunggal		Antipsikotik Kombinasi	
			Tertinggi (mg/dl)	Terendah (mg/dl)	Tertinggi (mg/dl)	Terendah (mg/dl)
<b>Laki-Laki</b>	18	60	219	108	301	240
<b>Perempuan</b>	12	40	210	119	279	226

Berdasarkan hasil tabel diatas jenis kelamin laki-laki yang menggunakan antipsikotik tunggal dengan kadar glukosa darah tertinggi adalah 219 mg/dl dan terendah dengan nilai 108 mg/dl, sedangkan antipsikotik kombinasi nilai tertinggi adalah 301 mg/dl, nilai terendah 240 mg/dl. Pada jenis kelamin perempuan yang menggunakan antipsikotik kombinasi dengan kadar glukosa darah tertinggi adalah 210 mg/dl, dan terendah dengan nilai 119 mg/dl, sedangkan antipsikotik kombinasi nilai tertinggi adalah 279 mg/dl, nilai terendah 226 mg/dl.

Tabel 6. Distribusi Frekuensi Kadar Glukosa Darah berdasarkan Usia yang Menggunakan Antipsikotik Tunggal dan Kombinasi

Usia	N	Persentase (%)	Kadar Glukosa Darah			
			Antipsikotik Tunggal		Antipsikotik Kombinasi	
			Tertinggi	Terendah	Tertinggi	Terendah
15-25 Tahun	2	6.7	-	-	276	267
26-35 Tahun	12	40	219	108	301	227
36-45 Tahun	10	33.3	212	187	275	240
46-55 Tahun	4	13.3	189	167	274	274
56-65 Tahun	2	6.7	198	198	260	260

Berdasarkan hasil tabel diatas didapatkan usia 15-25 tahun dengan antipsikotik kombinasi kadar glukosa darah tertinggi adalah 276 mg/dl dan terendah 267 mg/dl, pada usia 26-35 tahun dengan antipsikotik tunggal kadar glukosa darah tertinggi adalah 219 mg/dl dan terendah 108 sedangkan pada antipsikotik kombinasi kadar glukosa darah tertinggi adalah 301mg/dl dan terendahnya 227 mg/dl, usia 36-45 tahun dengan antipsikotik tunggal kadar glukosa darah 212 mg/dl dan terendah 187 mg/dl, sedangkan pada antipsikotik kombinasi kadar glukosa darah tertinggi adalah 275 mg/dl dan nilai terendahnya 240 mg/dl, usia 46-55 tahun dengan antipsikotik tunggal kadar glukosa darah tertinggi adalah 189 mg/dl dan terendah 167 mg/dl, pada antipsikotik kombinasi kadar glukosa darah tertinggi 274 mg/dl dan nilai terendah 274 mg/dl, dan pada usia 56-65 tahun dengan antipsikotik tunggal nilai kadar glukosa darah tertinggi 198 mg/dl dan terendahnya 198 mg/dl, sedangkan pada antipsikotik kombinasi kadar glukosa darah tertinggi 260 mg/dl dan nilai terendah 260mg/dl.

Tabel 7. Uji Normalitas Shapiro – Wilk

	Shapiro - Wilk	
	N	Sig
<b>Tunggal</b>	15	0.012
<b>Kombinasi</b>	15	0.598

Pada uji normalitas Shapiro-Wilk, didapatkan nilai p pada data pemakaian antipsikotik tunggal sebesar 0.012 dan antipsikotik kombinasi sebesar 0.598. Dalam uji normalitas, data dianggap terdistribusi normal apabila didapatkan nilai  $p > 0.05$ . Hal ini dikatakan signifikasi, apabila data yang didapatkan berdistribusi tidak normal, maka dilanjutkan dengan analisis data non-parametrik dengan uji 2 independent test (Mann Whitney) tidak berpasangan pada kelompok yang berdistribusi tidak normal.

Tabel 8. Mann Whitney

	Rata-rata nilai kadar gula darah (mg/dl)	N	Nilai P
<b>Tunggal</b>	184.1	15	0.001
<b>Kombinasi</b>	260	15	

Berdasarkan tabel diatas dapat dilihat diantara hasil responden yang memakai antipsikotik tunggal dan kombinasi, memiliki nilai p sebesar 0.001. Pada *u-test* tidak berpasangan, dianggap berpengaruh apabila nilai  $p < 0.05$ . Hal ini bermakna, terdapat perbedaan yang bermakna pada pasien skizofrenia yang menggunakan obat antipsikotik tunggal dan kombinasi di RSU. Madani Medan.

### Pembahasan

Berdasarkan hasil penelitian ini dengan jumlah responden 30 pasien, terdapat perbandingan penggunaan antipsikotik atipikal tunggal dan kombinasi terhadap kadar gula darah pada pasien skizofrenia. Dengan nilai tertinggi pada pasien yang menggunakan antipsikotik tunggal yaitu 207 mg/dl, sedangkan pasien yang menggunakan antipsikotik kombinasi didapati nilai tertingginya sebesar 301 mg/dl. Untuk nilai rerata antipsikotik tunggal berjumlah 184.1 mg/dl, dan rerata antipsikotik kombinasi berjumlah 260 mg/dl. Peneliti melakukan pemeriksaan kadar gula darah sewaktu dimana didapatkan nilai paling rendah dan paling tinggi pada pengguna antipsikotik tunggal yaitu 108 Mg/dl dan 207 Mg/dl dengan nilai rata-rata sebesar 184,1 Mg/dl sedangkan nilai paling rendah dan paling tinggi pada pengguna antipsikotik kombinasi yaitu 226 Mg/dl dan 301 Mg/dl dengan nilai rata-rata sebesar 260 Mg/dl.

Pada penelitian ini dijumpai perbedaan yang bermakna antara pemakain antipsikotik tunggal dan kombinasi pada pasien skizofrenia dengan nilai  $p = 0.001$  ( $p < 0.05$ ). Dari penelitian ini dijumpai adanya

peningkatan kadar gula darah pada antipsikotik atipikal kombinasi dibandingkan dengan antipsikotik atipikal tunggal, hal ini karena mekanisme antipsikotik atipikal yang merupakan antagonis dari reseptor serotonin atau hidrokstiriptamin (5-HT<sub>2</sub>) dan dopamin tipe 2 (D<sub>2</sub>) dapat menginduksi sindroma metabolik seperti kenaikan berat badan, hipertensi serta hiperglikemia. Obat antipsikotik atipikal ini bekerja menghambat depolarisasi membran sel. Terhambatnya depolarisasi menyebabkan tertutupnya Ca<sup>2+</sup> channel, penurunan kadar Ca dalam intrasel yang menyebabkan penurunan sekresi insulin. Penurunan insulin menyebabkan tidak terjadinya pengikatan glukosa didalam intrasel, sehingga terjadi penumpukan glukosa atau hiperglikemia.<sup>3,18,24</sup>

Pada penggunaan kombinasi dapat meningkatkan kedudukan reseptor D<sub>2</sub>. Reseptor dopamin penting dalam terjadinya *reward* dari makanan. Keadaan ini selanjutnya akan membawa kepada kebiasaan makan yang semakin meningkat. Peningkatan *intake* makanan yang tidak terkontrol akan dikompensasi oleh tubuh dengan mengekskresikan insulin, akibatnya akan terjadi hiperinsulinemia. Hiperinsulinemia yang terjadi akan menyebabkan resistensi insulin. Menurut penelitian sebelumnya ikatan clozapin dan risperidon pada reseptor muskarinik berikatan dengan terjadinya resistensi insulin. Keadaan yang lebih parah dapat menyebabkan kegagalan dalam regulasi reseptor insulin yang akhirnya akan menyebabkan intoleransi glukosa.<sup>3,22,25</sup>

Clozapin diindikasikan pada pasien yang tidak merespon atau intoleran dengan obat antipsikotik konvensional. Clozapin bekerja secara sinergis, membangkitkan stimulasi listrik pelepas neurotransmitter yang tidak jelas. Berdasarkan penelitian sebelumnya regulasi aktivitas saraf yang ditimbulkan oleh clozapin di korteks prefrontal dengan merangsang akson di lapisan IV dan V dan merekam efek listrik dalam sel piramidal postsinaptik dari lapisan II dan III.

Peningkatan populasi yang dipicu oleh clozapin, yang dimediasi oleh reseptor serotonin (5-HT-R), fosfolipase C $\beta$ , dan Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII). Immunoblotting menunjukkan bahwa aktivasi clozapin dari CaMKII adalah 5-HT-R-dimediati. Menariknya, antagonis reseptor asam N-metil-D-asam aspartat (NMDA-R) ( $\pm$ ) 2-Amino-5-phosphonovaleric acid (APV) menghilangkan peningkatan populasi yang dimediasi clozapin, menunjukkan bahwa 5-HT-R, NMDA-R dan CaMKII membentuk triad sinergis, yang meningkatkan potensi post-sinaptik rangsang, sehingga meningkatkan populasi. Dalam pembuktian, clozapin serta NMDA augmented field potensi post-sinaptik rangsang dan (5-HTantagonis-R), APV, dan inhibitor CaMKII menghilangkan peningkatan ini. Seperti yang ditunjukkan sebelumnya, CaMKII mengikat subunit NMDA-R NR2B menjadi aktif secara konstitutif, sehingga menginduksi perekrutan reseptor -amino-3-hidroksil-5-metil-4-isoksazol-propionat (AMPA) ke membran postsinaptik dan peningkatan potensi post-sinaptik rangsang. Coimmunopresipitasi menunjukkan bahwa clozapin berpengaruh terhadap interaksi antara CaMKII, NR2B, dan 5-HT-R, kemungkinan dalam sistem membran postsinaptik, karena perlakuan awal dengan metil- $\beta$ -siklodekstrin, agen yang mengganggu sistem, menghambat koimmunopresipitasi serta potensi post-sinaptik rangsang. Singkatnya, clozapine berfungsi di korteks prefrontal dengan mengatur sinergisme antara 5-HT-R, CaMKII, dan NMDA-R, yang menambah rangsangan pada neuron korteks prefrontal pada lapisan II/III.<sup>26-28</sup>

Clozapine disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) Amerika Serikat pada tahun 1989 dan dipasarkan pada tahun 1990 di Amerika Serikat untuk pengobatan skizofrenia yang resisten terhadap pengobatan yang didefinisikan sebagai setidaknya 2 percobaan antipsikotik nonclozapine pada dosis yang memadai (400 hingga 600 mg

klorpromazin setara per hari) kecuali jika dilarang oleh efek samping dan durasi ( $\geq 6$  minggu) tanpa manfaat. 20-30% pasien dengan diagnosis skizofrenia menunjukkan resistensi pengobatan. Biaya tahunan untuk resistan terhadap pengobatan, yang meliputi biaya obat antipsikotik, rawat inap, dan penggunaan sumber daya kesehatan total adalah 3 hingga 11 kali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan biaya untuk skizofrenia pada umumnya. Clozapine saat ini membawa indikasi *Food and Drug Administration* (FDA) untuk digunakan pada pasien yang resistan terhadap pengobatan dan untuk gangguan skizoafektif. Penggunaan clozapine di luar label termasuk pengobatan pasien kekerasan, agresif, pasien dengan tardive dyskinesia, dan gangguan bipolar yang resistan terhadap pengobatan dan pada psikosis yang terkait dengan penyakit Parkinson. Kemanjuran clozapine telah berulang kali ditunjukkan. Mengenai tolerabilitas, clozapine memberikan risiko rendah efek samping ekstrapiramidal. Sekarang diakui sebagai standar emas untuk pengobatan TRS. Namun, 40% hingga 60% pasien resistan terhadap pengobatan tidak memiliki hasil yang manjur atau hanya memiliki respons parsial terhadap pengobatan clozapine.<sup>29,30</sup>

Skizofrenia resisten pengobatan dibagi menjadi 3 jenis. Pertama adalah pseudo-resisten terhadap pengobatan, yaitu 25% hingga 30% pasien resisten terhadap pengobatan. Kurangnya perbaikan gejala karena tidak mendapatkan terapi dengan dosis yang tepat/konsentrasi plasma dan durasi pengobatan antipsikotik. Dengan optimalisasi dosis/konsentrasi plasma, pasien akan merespon dengan normal terhadap obat. Kedua adalah pasien resisten terhadap pengobatan, 20% hingga 30% pasien, yang merespons clozapine. Ketiga adalah ultra-resisten terhadap pengobatan, yang mewakili 40% hingga 60% pasien clozapine yang gagal atau hanya memiliki respons parsial terhadap uji coba clozapine yang memadai. Percobaan

clozapine yang memadai ditentukan oleh 2 faktor: dosis obat yang memadai dan durasi pengobatan yang memadai. Dosis minimum untuk respons telah dilaporkan  $> 350$  mg/mL. Sayangnya, batas atas kisaran dosis tidak jelas. Oleh karena itu, disarankan untuk meningkatkan dosis jika tidak ada respon, dilihat dari tolerabilitas pasien. Konsentrasi di atas 1000 mg/mL jarang dikaitkan dengan respons. Secara historis, durasi pengobatan diperkirakan antara 3 dan 6 bulan. Namun, rekomendasi saat ini menyarankan bahwa durasi 2 hingga 3 minggu setelah peningkatan dosis adalah waktu yang cukup untuk menentukan respons.<sup>29,30</sup>

Dosis anjuran penggunaan clozapin yaitu 150-600 mg/hari. Pada penelitian ini clozapin yang paling banyak digunakan dengan dosis 25-50 mg/hari. Sedangkan dosis anjuran penggunaan risperidon yaitu 2-8 mg/hari. Pada penelitian ini risperidon yang paling banyak digunakan dengan dosis 4 mg/hari.<sup>3,8,17</sup>

Efek samping yang terjadi pada penggunaan obat antipsikotik dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain : perbedaan individu dalam mentoleransi efek samping dari setiap obat, semakin banyak kombinasi yang digunakan maka semakin besar pula kemungkinan terjadinya resiko efek samping, efek samping yang terjadi berdasarkan kekuatan afinitas pada setiap reseptor yang diduduki dari masing-masing obat yang dikombinasikan.<sup>3,22</sup>

Hasil penelitian ini juga sesuai dengan penelitian Afra Chaula dan kawan-kawan yang melihat perbandingan antara penggunaan antipsikotik atipikal terhadap peningkatan kadar gula darah sewaktu pada pasien skizofrenia, dimana peneliti ini mengambil sampel yang mengkonsumsi obat clozapin dan risperidon dengan golongan obat atipikal. Dari kedua obat dengan golongan antipsikotik atipikal dijumpai dapat meningkatkan kadar gula darah lebih tinggi dengan P value = 0.031 ( $P < 0.05$ ). Didapatkan

bahwa rata-rata kadar gula darah dengan mengkonsumsi risperidon 12.5 mg/dl.<sup>8</sup>

Penelitian ini juga sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Yuni Kartika dan kawan-kawan yang melihat gambaran kadar gula darah pasien skizofrenia tipe paranoid yang menggunakan antipsikotik atipikal, peneliti melakukan pengujian untuk melihat gambaran kadar gula darah pasien skizofrenia paranoid yang menggunakan antipsikotik atipikal berdasarkan jenis kelamin dan usia.<sup>3</sup> Berdasarkan literatur, prognosis pada laki-laki lebih buruk dibandingkan pada penderita perempuan, dikarenakan adanya pengaruh antidopaminergik estrogen yang dimiliki oleh perempuan. Estrogen memiliki efek pada aktivitas dopamin di nukleus akumben dengan cara menghambat pelepasan dopamin. Peningkatan jumlah reseptor dopamin di nukleus kaudatus, akumben, dan putamen merupakan etiologi terjadinya skizofrenia. Perempuan memiliki fungsi sosial yang baik jika dibandingkan dengan laki-laki, sehingga menyebabkan laki-laki cenderung lebih mudah mengalami skizofrenia.<sup>3,4</sup>

Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) yang dilaksanakan pada tahun 2018 melakukan pengumpulan data penderita diabetes mellitus pada penduduk berumur  $\geq 15$  tahun. Kriteria diabetes mellitus pada Riskesdas 2018 mengacu pada konsensus Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) yang mengadopsi kriteria *American Diabetes Association (ADA)*. Menurut kriteria tersebut, diabetes mellitus ditegakkan bila kadar glukosa darah puasa  $\geq 126$  mg/dl, atau glukosa darah 2 jam pasca beban  $\geq 200$  mg/dl, atau glukosa darah sewaktu  $\geq 200$  mg/dl dengan gejala sering lapar, sering haus, sering buang air kecil dan dalam jumlah banyak, dan berat badan turun.<sup>5</sup>

Pada Riskesdas 2018, prevalensi diabetes mellitus pada perempuan lebih tinggi dibandingkan laki-laki dengan perbandingan 1,78% terhadap 1,21% dan pada riskesdas 2013 prevalensi pada perempuan terhadap

laki-laki sebesar 1,7% terhadap 1,4%. Pada 5 tahun terakhir, prevalensi pada perempuan menunjukkan sedikit peningkatan. Sedangkan prevalensi pada laki-laki menunjukkan penurunan.<sup>5</sup>

Berdasarkan usia pada peneliti ini, Kelompok usia terbanyak pada penelitian ini adalah 26-35 tahun dan 36-45 tahun. Didapatkan usia 15-25 tahun dengan antipsikotik kombinasi sebanyak 2 orang (6.7%), usia 26-35 tahun dengan antipsikotik tunggal sebanyak 7 orang (23.3%) dan antipsikotik kombinasi sebanyak 5 orang (16.7%), usia 36-45 tahun dengan antipsikotik tunggal sebanyak 4 orang (13.3%) dan antipsikotik kombinasi sebanyak 6 orang (20%), usia 46-55 tahun dengan antipsikotik tunggal sebanyak 1 orang (3.3%) dan antipsikotik kombinasi sebanyak 3 orang (10%) dan usia 56-65 tahun dengan antipsikotik tunggal sebanyak 1 orang (3.3%) dan antipsikotik kombinasi sebanyak 1 orang (3.3%). Hal ini sesuai dengan teori yang disampaikan oleh Kaplan, bahwa 90% pasien dalam pengobatan skizofrenia antara usia 15-55 tahun.<sup>3</sup>

Onset awal yang paling sering pada penyakit ini adalah usia 15-30 tahun. Skizofrenia jarang terjadi pada masa kanak-kanak. Gangguan ini umumnya terjadi pada akhir masa remaja atau awal usia 20 tahun-an pada masa dimana otak sudah mencapai kematangan yang penuh.<sup>3</sup>

Hasil Riskesdas 2018 menunjukkan bahwa prevalensi diabetes mellitus di Indonesia berdasarkan diagnosa dokter pada usia  $\geq 15$  tahun sebesar 2%. Angka ini menunjukkan peningkatan dibandingkan prevalensi diabetes mellitus pada penduduk  $\geq 15$  tahun pada hasil Riskesdas 2013 sebesar 1,5%. Namun prevalensi diabetes mellitus menurun hasil pemeriksaan gula darah meningkat dari 6,9% pada 2013 menjadi 8,5% pada tahun 2018. Angka ini menunjukkan bahwa baru sekitar 25% penderita diabetes yang mengetahui bahwa dirinya menderita diabetes.



Pada penelitian Wani dan kawan-kawan, untuk melihat diabetes melitus dan gangguan toleransi glukosa pada pasien skizofrenia yang sebelum dan sesudah menggunakan obat antipsikotik. Penelitian ini mengambil sampel laki-laki 32 orang, dan perempuan 18 orang. Didapatkan hasilnya bahwa tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan terhadap kadar gula darah pada antipsikotik selama 6 minggu, tetapi terdapat perbedaan signifikan pada 14 minggu. Pada minggu 14 terdapat perbedaan yang signifikan, yaitu kgd puasa risperidon 99.82 mg/dl, dan haloperidol 101.73 mg/dl, dan kgd 2 jam setelah puasa rerata risperidon 147.82 mg/dl, dan haloperidol 147.73 mg/dl dengan nilai  $p=0.001$  ( $p>0.05$ ). Jadi dari hasil penelitian tersebut menunjukkan persamaan yaitu terjadinya peningkatan yang bermakna pada kadar gula darah puasa dengan penggunaan obat haloperidol dan risperidon, yang mana pada minggu ke-14 terjadinya perbedaan yang signifikan antara obat haloperidol dan risperidon, namun perbedaannya dengan peneliti yaitu Wani dan kawan-kawan menggunakan kadar gula darah puasa dan kadar gula darah 2 jam setelah puasa dengan rentang waktu yaitu 6 minggu dan 14 minggu, sedangkan peneliti hanya menggunakan kadar gula darah sewaktu dan pengambilan sampel hanya satu kali saja.<sup>23</sup>

### Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan di RSUD Madani tentang perbedaan kadar gula darah pada pasien skizofrenia yang menggunakan obat haloperidol dan risperidon, maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Ditemukan lebih banyak pasien skizofrenia yang berobat rawat jalan di RSUD Madani berjenis kelamin laki-laki yaitu 18 orang (60%) dari 30 responden.
2. Ditemukan lebih banyak pasien skizofrenia yang dijumpai di RSUD Madani dengan usia 26-35 tahun yaitu 12 orang (40%) dari 30 responden.

3. Ditemukan rerata kadar gula darah pasien skizofrenia di RSUD Madani yang memakai antipsikotik tunggal sebesar 184.1 mg/dl.
4. Ditemukan rerata kadar gula darah pasien skizofrenia di RSUD Madani yang memakai antipsikotik kombinasi sebesar 260 mg/dl.
5. Terdapat peningkatan kadar gula darah pada pasien yang menggunakan antipsikotik atipikal kombinasi dibandingkan dengan pasien yang menggunakan antipsikotik atipikal tunggal.
6. Terdapat perbedaan yang bermakna antara pemakaian antipsikotik tipikal tunggal dan pemakaian antipsikotik atipikal kombinasi rawat jalan di RSUD Madani dengan nilai  $p$  sebesar 0.001 ( $p < 0.05$ ).

### Daftar Pustaka

1. Oktarlina RZ. Diabetes Mellitus akibat Anti Psikotik pada Pasien Skizofrenia. *Medula*. 2021;10:627-632.
2. Hendra GA. Analisis Hubungan Kualitas Hidup Terhadap Penggunaan Kombinasi Obat Antipsikotik Pada Pasien Skizofrenia. *J Kesehat dr Soebandi*. 2020;8(2):128-134.
3. Kartika Y, Saida SA, Nola. Universitas Abulyatama Gambaran Kadar Gula Darah Pasien Skizofrenia Tipe Paranoid yang Menggunakan Clozapine. *J Ris dan Inov Pendidik*. 2020;2(1):108-115.
4. Hakim Kurniawan A, Elisya Y, Irfan M. Studi Literatur : Rasionalitas Penggunaan Antipsikotik Pada Pasien Gangguan Kejiwaan Skizofrenia. *J Insa Farm Indones*. 2020;3(2):199-208.
5. Kemenkes RI. Riset Kesehatan Dasar. 2018.
6. Kusuma IY, Dm PO, Fasha AA, Apriliansa EP. Gambaran Kadar Glukosa , Leukosit dan Trombosit Pasien Schizophrenia Rawat Jalan dengan Terapi Clozapine di RSUD Banyumas , Indonesia. 2020;3(3):121-130.
7. Yulianty MD, Cahaya N, Srikartika VM. Antipsychotics use and side effects in patients with schizophrenia at Sambang

- Lihum Hospital South Kalimantan, Indonesia. *J Sains Farm Klin.* 2017;3(2):153-164.
8. Chaula A, Mamfaluti T. Perbandingan Antara Penggunaan Antipsikotik Atipikal Terhadap Peningkatan Kadar Gula Darah Sewaktu Pada Pasien Skizofrenia di BLUD RSJ Aceh Comparison Between Atypical Antipsychotics to Increase Direct Glucose Blood Level In Patients with Schizophrenia In. *J Ilm Mhs Medisia.* 2017;2(1):1-5.
  9. Aryani F, Heriani D, Nofrianti, et al. Jurnal dunia kesmas volume 6. N 3. J. Cost-Effectiveness Analysis And Efficacy Of Antipsychotics Therapy Of Haloperidol-Chlorpromazine In Schizophrenia Patients. 2017;549(01):40-42.
  10. Mahardika A. Perubahan Berat Badan Dan Kadar Trigliserida Pada Pasien Skizofrenia Yang Mendapatkan Antipsikotik Atipik Selama 2 Bulan. Published online. 2017: 52-63.
  11. Yanna D, Diii P, et al. Gambaran Kadar Kolesterol Total Pada Pasien Skizofrenia Yang Mendapat Terapi Obat Antipsikotik Tahun 2020. Published online. 2020;5(2):115-122.
  12. Iriondo MR, Salaberria K, Echeburua E. Schizophrenia: Analysis and Psychological Treatment According to the Clinical Staging. 2017: 52-63.
  13. Rafsanjani A, Darmawan E, Kurniawan NU, et al. Jurnal Surya Medika Volume 5 No . 2 Februari 2020;5(2):126-130.
  14. Suhada SA. Hubungan Lama Mengonsumsi Antipsikotik dengan Peningkatan Berat Badan Pasien Skizofrenia di RSJ Bina Karsa Medan SKRIPSI. Published online. 2019.
  15. 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. *Indones J Clin Pharm.* 2019;8(1).
  16. Ih Hariyanto, Putri RA, Untari EK. Different Type of Antipsychotic Therapies on Length of Stay of Acute Schizophrenia Patients in Sungai Bangkok Regional Mental Hospital Pontianak. *Indones J Clin Pharm.* 2017;5(2):115-122.
  17. Syarif A, Ascobat P, Setiabudi R, et al. Farmakologi dan Terapi. Badan penerbit FKUI. Edisi 5;Jakarta 2012.
  18. Dursun SM, Szemis A, Andrews H, Reveley MA. The effects of clozapine on levels of total cholesterol and related lipids in serum of patients with schizophrenia: A prospective study. *J Psychiatry Neurosci.* 2019;24(5):453-455.
  19. 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 2017; 95-102.
  20. Modeling LM, Measurement F, Snowrift ON, et al. Perbandingan Hasil Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah Sewaktu Menggunakan Serum Dan Plasma Edta. *J Wind Eng Ind Aerodyn.* 2019;26(3):1-4.
  21. Subiyono, Martsiningsih MA, Gabrela D. Gambaran kadar glukosa darah metode GOD-PAP (Glucose Oksidase – Peroxidase Aminoantypirin) sampel serum dan plasma EDTA (Ethylen Diamin Terta Acetat). *J Teknol Lab.*2017;5(1):45-48.
  22. Yulianty MD, Cahaya N, Srikartika VM. Studi Penggunaan Antipsikotik dan Efek Samping pada Pasien Skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Sambang Lihum Kalimantan Selatan. *J Sains Farm Klin.* 2017;3(2):153.
  23. Wani RA, Dar MA, Margoob MA, Rather YH, Haq I, Shah MS. Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia, before and after antipsychotic treatment. *J Neurosci Rural Pract.* 2017;6(1):17-22.

24. Kartika Y, Saida SA, Nola S. Gambaran Kadar Gula Darah Pasien Skizofrenia Tipe Paranoid yang Menggunakan Clozapine di BLUD Rumah Sakit Jiwa Aceh. *J Aceh Med.* 2018;4(1):28-35.
25. Yulianty MD, Cahaya N, Srikartika VM. Studi Penggunaan Antipsikotik dan Efek Samping pada Pasien Skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Sambang Lihum Kalimantan Selatan. *J Sains Farm Klin.* 2017;3(2):153.
26. Anthony TW, Azmitia EC. Molecular characterization of antipeptide antibodies against the 5-HT<sub>1A</sub> receptor: evidence for state-dependent antibody binding. *Molecular Brain Research.* 2017;50:277–284.
27. Chen L, Yang CR. Interaction of Dopamine D1 and NMDA Receptors Mediates Acute Clozapine Potentiation of Glutamate EPSPs in Rat Prefrontal Cortex. *J Neurophysiol.* 2017;87:2324–2336.
28. Diaz-Mataix L, Scorza MC, Bortolozzi A, Toth M, Celada P, Artigas F. Involvement of 5-HT<sub>1A</sub> receptors in prefrontal cortex in the modulation of dopaminergic activity: role in atypical antipsychotic action. *J Neurosci.* 2018;25:10831–10843.
29. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, de Bartolomeis A, van Beveren NJM, Birnbaum ML, et al. Treatment-resistant schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group consensus guidelines on diagnosis and terminology. *Am J Psychiatry.* 2017; 174 ( 3 ): 216 -29.
30. Miyamoto S, Miyake N, Jarskog LF, Fleischacker WW, Lieberman JA. Pharmacological treatment of schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents. *Mol Psychiatry.* 2017; 17 (12): 1206 - 27.