

Pengaruh Antipsikotik terhadap Penurunan Skor *The Positive and Negative Syndrome Scale-Excited Component*

Ayuningtyas G. Purwandityo¹, Yosi Febrianti¹, Chynthia P. Sari¹,
Vitarani D. A. Ningrum¹, Okky P. Sugiyarto²

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta, Indonesia, ²Instalasi Farmasi Rumah Sakit, RSJ Prof. Dr. Soerojo, Magelang, Indonesia

Abstrak

Skizofrenia adalah gangguan kejiwaan dengan satu atau lebih kriteria seperti delusi, halusinasi, cara berpikir dan berbicara yang tidak teratur, gangguan perilaku, dan gejala negatif. Antipsikotik merupakan terapi utama untuk pengobatan skizofrenia. Respon terapi pengobatan pasien dengan gangguan syaraf maupun jiwa seperti skizofrenia hanya dapat dilihat dari perbaikan gejala dan penurunan tingkat keparahan pasien yang dapat diukur melalui diagnosis dokter berdasarkan instrumen pengukuran seperti *The Positive and Negative Syndrome Scale-Excited Component* (PANSS-EC). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui presentase pengaruh pemilihan antipsikotik terhadap penurunan skor PANSS-EC dan mengetahui jenis antipsikotik yang paling memengaruhi penurunan PANSS-EC. Penelitian ini dilakukan pada bulan Januari sampai Maret 2016 pada pasien skizofrenia akut di Rumah Sakit Jiwa Prof. Dr. Soerojo Magelang dengan menggunakan metode *cross-sectional*, observasional-analitik yang dilakukan secara prospektif. Data nilai selisih skor *pre* dan *post* PANSS-EC dari 97 pasien diambil secara acak (*random*) sebanyak 39 pasien. Berdasarkan hasil uji *One Way ANOVA*, diperoleh nilai signifikansi sebesar 0,021 ($p < 0,05$), nilai linearitas $F(0,03) < 0,05$, dan nilai $F_{hitung} > F_{tabel}$ ($2,584 > 1,81$), hal ini bermakna bahwa terdapat pengaruh yang signifikan antara pemilihan antipsikotik terhadap penurunan skor PANSS-EC. Hasil uji asosiasi Eta menunjukkan bahwa besar pengaruh dari pemilihan antipsikotik terhadap penurunan skor PANSS-EC pasien adalah 73,80%. Berdasarkan hasil uji *post hoc ANOVA*, monoterapi klopazin merupakan terapi antipsikotik yang paling berbeda signifikan dengan level signifikansi (*mean difference*) 0,05 dibandingkan dengan monoterapi dan kombinasi antipsikotik lainnya. Sebanyak 73,80% penggunaan antipsikotik memengaruhi penurunan skor PANSS-EC dan klopazin merupakan terapi antipsikotik yang paling berbeda signifikan di antara monoterapi maupun kombinasi antipsikotik lainnya.

Kata kunci: Antipsikotik, klopazin, PANSS-EC, skizofrenia

The Influence of Antipsychotic to Decrease the Score of The Positive and Negative Syndrome Scale-Excited Component

Abstract

Schizophrenia is a psychiatric disorder with one or more of the following criteria: delusions, hallucinations, ways of thinking and talking that is irregular, behavioral disorders and negative symptoms. The treatment responded of patients with neurological or psychiatric disorders only be seen from patient's improved of symptoms and severity decreased that can be measured through doctor's diagnosis based on instrument measurement such as *The Positive and Negative Syndrome Scale-Excited Component* (PANSS-EC). The aim of this study were to find out percentage of the antipsychotics selection effect to decrease score of PANSS-EC and to find out which type of antipsychotic that mostly influence the decrease. This study was conducted from January to March 2016 in patients with acute schizophrenia at RSJ (mental hospital) Prof. Dr. Soerojo Magelang using *cross-sectional*, *observational-analytic* based on prospective. The difference of pre and post PANSS-EC score of 97 patients were taken randomly as many as 39 patients. Based on the result of one way anova test, the value of significance was 0.021 ($p > 0.05$), linearity F value (0.03), F value counted $> F$ table ($2.584 > 1.81$), which means there was a significant influence between antipsychotics selection with decrease of the PANSS-EC score. The result of Eta association showed that the effect of antipsychotics selection to decrease patient's PANSS-EC score was 73.80%. Based on the result of post hoc anova test, clozapine monotherapy was the most significant antipsychotic therapy with a significance level of 0.05 (mean difference) compared to monotherapy or combination antipsychotics. 73.80% of antipsychotics selection influenced the decrease of patient's PANSS-EC score, and clozapine was the most significant antipsychotic therapy compared to monotherapy or other combination antipsychotics.

Keywords: Antipsychotic, clozapine, PANSS-EC, schizophrenia

Korespondensi: Ayuningtyas G. Purwandityo, S.Farm., Apt., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam, Yogyakarta, DI Yogyakarta 55584, Indonesia, *email:* tyasgaluhp@gmail.com
Naskah diterima: 6 November 2016, Diterima untuk diterbitkan: 5 Februari 2018, Diterbitkan: 1 Maret 2018

Pendahuluan

Skizofrenia merupakan penyakit kejiwaan terberat dan kronis yang memiliki tanda-tanda setidaknya dua dari gejala berikut: halusinasi, delusi, bicara tidak teratur, perilaku katatonik/tidak teratur atau gejala negatif yang terjadi dalam jangka waktu yang signifikan selama satu bulan dan terdapat permasalahan terus menerus selama setidaknya enam bulan.¹ Jumlah pasien skizofrenia mendominasi jumlah penderita gangguan mental yaitu 99% dari semua gangguan mental di rumah sakit jiwa. Berdasarkan data *National Institute of Mental Health*, prevalensi skizofrenia di Amerika Serikat yaitu sekitar 1%, persentase ini sama dengan prevalensinya di dunia. Berdasarkan hasil penelitian Riskesdas pada tahun 2013, prevalensi skizofrenia tertinggi di Indonesia yaitu di Provinsi DI Yogyakarta dan Aceh (masing-masing 2,7%), sedangkan prevalensi skizofrenia di Jawa Tengah, provinsi dari kota Magelang berada, menduduki peringkat ketiga tertinggi di Indonesia yaitu 2,3%.²

Terdapat beberapa tipe skizofrenia, yaitu tipe paranoid, hebefrenik, katatonik, tak terdiferensiasi, depresi pascaskizofrenia, dan residual.³ Para ahli berpendapat bahwa etiologi skizofrenia belum dapat didefinisikan secara jelas, namun terdapat beberapa teori pendekatan yang diduga merupakan faktor penyebab dari skizofrenia, antara lain faktor genetik, peristiwa pada kehidupan, lingkungan, dan adanya suatu perbedaan struktur senyawa kimia (*neurotransmitter*) di otak.⁴ Semua teori biokimia dari skizofrenia didasarkan pada keyakinan bahwa zat kualitatif maupun kuantitatif yang abnormal dan berperan dalam menyebabkan timbulnya gejala skizofrenia. *Neurotransmitter* monoamin telah dianggap sebagai suatu mediator penting dari patologi skizofrenia dan kerja obat antipsikotik. Hipotesis dopamin, serotonin, norepinefrin, glutamat diduga juga merupakan bagian dari etiologi skizofrenia.⁵

Obat antipsikotik merupakan terapi pilihan pertama untuk menangani pasien skizofrenia dengan tahapan gejala yang berbeda. Obat antipsikotik terdiri dari dua jenis, yaitu antipsikotik generasi pertama (AGP/tipikal) dan antipsikotik generasi kedua (AGK/atipikal) dengan *level of evidence* A dan *recommendation grade* 1. Mekanisme obat antipsikotik secara umum sebagai berikut: antagonis D₂ tinggi dan antagonis 5-HT_{2A} rendah seperti AGP; antagonis D₂ menengah hingga tinggi dan antagonis 5-HT_{2A} tinggi seperti AGK-non klozapin; antagonis D₂ rendah dan antagonis 5-HT_{2A} tinggi seperti AGK-klozapin. Perbandingan keefektifan antara antipsikotik tipikal dan atipikal hingga saat ini masih menjadi bahan perdebatan, sehingga pemilihan terapi obat antipsikotik untuk pasien skizofrenia harus berdasarkan pada adanya gangguan psikiatri ataupun kondisi medis lainnya, tanggapan terhadap riwayat pasien atau keluarga, dan kebutuhan untuk menghindari efek samping tertentu.⁶ Penanggulangan skizofrenia dengan terapi antipsikotik berdasarkan fase psikotiknya yaitu: fase akut dengan durasi 4–8 minggu; fase stabilisasi dengan durasi 2–6 bulan, pada fase ini gejala mulai berkurang dan terlihat perbaikan dari fungsi-fungsi individu, akan tetapi individu masih mungkin untuk terkena serangan ulang; fase stabil dengan durasi tak terbatas, pada fase ini gejala positif sudah minimal atau tidak dijumpai lagi, namun gejala negatif masih dominan.⁷

Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) merupakan skala penilaian gejala positif, negatif dan psikopatologi umum pada pasien skizofrenia yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi gejala psikotik terkait target pengobatan dan memprediksi secara akurat dan valid terkait respon pasien terhadap pengobatan yang diberikan. PANSS ialah salah satu instrumen penilaian yang paling penting untuk pasien dengan gangguan jiwa berat/skizofrenia. PANSS pertama kali dibuat

oleh Stanley Kay, Lewis Opler, dan Abraham Fiszbein di tahun 1987 yang diambil dari dua instrumen terdahulu, yaitu *Brief Psychiatry Rating Scale* (BPRS) dan *Psychopathology Rating Scale* (PRS).⁸ Pengukuran PANSS berdasarkan pada hasil dari wawancara klinis empat tahap, ditambah informasi perilaku pasien yang didapatkan dari laporan keluarga atau perawat. Skala terdiri dari 7 angka untuk menilai 30 butir gejala dengan derajat keparahan, masing-masing skala penilaian diberikan definisi yang jelas dan terperinci.⁹

Psikopatologi pasien (subjek penelitian) dinilai menggunakan skala gejala positif dan negatif pada *The Positive and Negative Syndrome Scale-Excited Component* (PANSS-EC), yakni suatu subskala yang telah divalidasi dari PANSS yang digunakan untuk mengukur gejala-gejala agitasi, dan menilai lima gejala, antara lain buruknya kontrol terhadap impuls, ketegangan, permusuhan, ketidakkooperatifan dan gaduh gelisah. Skala pada PANSS-EC juga sama dengan PANSS yaitu terdiri dari 7 angka penilaian. Beberapa kelebihan dari instrumen ini di antaranya adalah spesifik, menunjukkan validitas dan reliabilitas internal yang tinggi, metode operasionalnya lebih jelas, penilaian gejalanya lebih menyeluruh, sensitivitasnya yang baik untuk perubahan gejala dalam jangka pendek maupun jangka panjang, konsistensi dalam skoring pasien secara individual sejalan dengan waktu dan juga perjalanan penyakitnya, penentuan skor lebih terstandarisasi serta sudah divalidasi di Indonesia.^{9,10}

Penelitian ini merupakan suatu penelitian observasional-analitik yang dilakukan secara prospektif dan bertujuan untuk mengetahui presentase pengaruh pemilihan antipsikotik terhadap penurunan skor PANSS-EC, serta untuk mengetahui jenis antipsikotik yang paling memengaruhi penurunan skor PANSS-EC. Variabel independen (*exposure*) pada penelitian yaitu pola penggunaan antipsikotik, sedangkan variabel dependen (*outcome*)

yaitu penurunan tingkat keparahan pasien skizofrenia berdasarkan nilai selisih dari skor PANSS-EC *pre* dan *post* pasien.

Metode

Peserta

Penelitian ini merupakan studi *cross-sectional* prospektif berbasis rumah sakit yang dilakukan pada bulan Januari hingga Maret tahun 2016 di Unit Perawatan Intensif Rumah Sakit Jiwa (RSJ) Prof. Dr. Soerojo, Magelang, Jawa Tengah, Indonesia. Studi ini telah disetujui oleh Komite Etik Kelembagaan (Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Universitas Islam Indonesia dengan nomor 11/Ka.Kom.Et/70/KE/IV/2016 serta Komite Etik Penelitian dari RSJ dengan nomor TEP/003/III/2016). Kriteria inklusi penelitian ini yaitu: pasien yang telah memenuhi Diagnostik dan Statistik *Manual of Mental* Gangguan Edisi Keempat (DSM-IV) kriteria untuk skizofrenia (F.20) sesuai dengan pedoman yang digunakan di RSJ, berusia 12–45 tahun, mendapatkan terapi obat antipsikotik dengan tenggang waktu minimum 3–7 hari dan telah mengisi *informed consent* yang ada pada masing-masing rekam medis pasien. Pola penggunaan antipsikotik berdasarkan pada peresepan antipsikotik yang dilakukan sepenuhnya oleh dokter. Pemilihan *range* usia pasien didasarkan pada tidak adanya perbedaan terapi antara pasien anak-anak dan dewasa di tempat penelitian, sehingga peneliti memilih *range* usia tersebut sebagai sampel penelitian. Pasien dengan penyakit penyerta (seperti diabetes, hipertensi, hiperlipidemia, gangguan kardiovaskular, dan gangguan pernafasan), pasien meminta pulang secara paksa dan pasien meninggal dunia merupakan eksklusi penelitian.

Instrumen

PANSS-EC merupakan instrumen yang digunakan di RSJ Prof. Dr. Soerojo Magelang.

Instrumen tersebut digunakan sebagai metode skoring penurunan tingkat keparahan pasien skizofrenia karena merupakan subskala PANSS yang diolah dalam skala penilaian yang lebih sederhana serta memiliki validitas, reliabilitas, dan juga sensitivitas yang tinggi. Berdasarkan kebijakan RSJ Prof. Dr. Soerojo Magelang, apabila skor PANSS-EC pasien >20 dan terdapat butir yang memiliki skor 5 maka pasien dirawat inap di unit perawatan intensif; skor <20 dan tidak ada butir yang memiliki skor >5 maka pasien diberikan perlakuan *maintenance*; skor <15 dan tidak ada butir yang memiliki skor >3 maka pasien dapat dipindahkan menuju bangsal tenang atau dipulangkan untuk mendapatkan terapi lanjutan.

Prosedur

Sampel pasien diseleksi menggunakan teknik *consecutive sampling*. Pasien yang memenuhi syarat (N=97) dilihat data-data mengenai: sosiodemografi, terapi antipsikotik (terapi utama), terapi tambahan, dan skor PANSS-EC untuk kemudian dilakukan analisis statistik. Jumlah 97 pasien didasarkan pada perhitungan slovin dengan nilai e (*error tolerance*) 0,1. Pengambilan data pasien berdasarkan observasi sebagai data primer, rekam medis pasien, serta diskusi dengan dokter dan tenaga kesehatan lain (apoteker dan perawat) sebagai data sekunder. Penilaian skor PANSS-EC dilakukan oleh dokter spesialis jiwa dan/atau perawat yang telah mendapatkan sertifikat pelatihan PANSS-EC.

Analisis statistik

Data yang diperoleh dianalisis dengan SPSS versi 22. Data pola penggunaan antipsikotik dan selisih skor *pre-post* PANSS-EC pasien dianalisis dengan menggunakan uji *one way ANOVA* untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan yang signifikan dari penurunan tingkat keparahan pasien akibat perbedaan pola penggunaan antipsikotik. Uji *post hoc*

ANOVA digunakan untuk menganalisis obat antipsikotik yang paling berbeda signifikan, sedangkan uji asosiasi Eta digunakan untuk menganalisis besar persentase dari pengaruh pemilihan antipsikotik terhadap penurunan tingkat keparahan pasien pengidap skizofrenia. Tingkat signifikansi seluruh uji statistik yang dilakukan adalah $p < 0,05$ (*2-tailed*).

Hasil

Karakteristik sampel didapatkan dari rekam medis pasien dan dirangkum dalam Tabel 1. Pola penggunaan antipsikotik pada pasien dewasa dipaparkan pada Tabel 2, dan Gambar 1 menunjukkan perubahan psikopatologi dan penurunan skor *pre-post* PANSS-EC pasien.

Penurunan tingkat keparahan pasien skizofrenia dilihat berdasarkan selisih skor *pre* dan *post* PANSS-EC pasien. Data 97 pasien diambil secara acak (*random*) sebanyak 39 pasien dengan tujuan agar data proporsional dan dapat dilakukan analisis statistik terkait uji normalitas (*Kolmogorov-Smirnov*), *one way ANOVA*, *post hoc ANOVA* dan uji asosiasi Eta. Jumlah sampel 39 pasien berdasarkan pada 13 pola penggunaan antipsikotik dengan masing-masing pola penggunaannya diwakili oleh 3 pasien yang telah dipilih secara acak. Data yang dianalisis yaitu menggunakan data nilai selisih antara nilai *pre* dan *post* PANSS-EC pasien skizofrenia (Tabel 3).

Gambar 1 menunjukkan terjadi penurunan skor PANSS-EC pasien skizofrenia sebelum dan setelah mendapatkan terapi. Gambaran perbedaan penurunan tingkat keparahan pada pasien skizofrenia akibat perbedaan pola penggunaan antipsikotik kemudian dianalisis menggunakan *software* SPSS versi 22 dengan uji *one way ANOVA*, dengan sebelumnya data terkait pola penggunaan dan selisih skor *pre* dan *post* PANSS-EC pasien diuji terlebih dahulu normalitasnya menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov*. Berdasarkan hasil uji normalitas *Kolmogorov-Smirnov*, data

Tabel 1 Data Sosiodemografi dan Karakteristik Klinis

Karakteristik Demografi	Jumlah Pasien	Presentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	63	64,95
Perempuan	34	35,05
Usia (tahun)		
<20	5	7,94
21–25	13	14,29
26–30	21	22,22
31–35	22	15,87
36–40	25	26,98
41–45	11	12,70
Jenis Skizofrenia		
Paranoid (F.20.0)	25	25,77
Hebefrenik (F.20.1)	2	2,06
Katatonik (F.20.2)	9	9,28
Tak terdiferensiasi (F.20.3)	57	58,76
Residual (F.20.5)	4	4,12
Status Pendidikan		
SD	36	37,11
SMP	26	26,80
SMA / SMK	32	32,99
D3	2	2,06
S1	1	1,03
Status Pekerjaan		
Tidak bekerja	59	60,82
Bekerja	38	39,18
Status Marital		
Belum menikah	64	65,98
Menikah	17	17,53
Duda/janda	16	16,49
Status Hubungan Sosial		
Tidak pernah bergaul	15	15,46
Jarang bergaul	75	77,32
Bergaul	7	7,22

tersebut menghasilkan nilai *Asymp. Sig. (p)* lebih dari nilai signifikansi penelitian yaitu 0,05 ($p=0,20$ untuk data pola penggunaan antipsikotik dan $p=0,16$ untuk data selisih skor *pre* dan *post* PANSS-EC pasien) sehingga data dikatakan berdistribusi normal.¹¹ Berdasarkan hasil uji *one way* ANOVA, diperoleh nilai signifikansi yaitu sebesar 0,021 ($p<0,05$), nilai linearitas $F(0,03)<0,05$, dan nilai $F_{hitung} > F_{tabel}$ ($2,584>1,81$). Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan

dari penurunan tingkat keparahan pasien skizofrenia akibat perbedaan pola penggunaan antipsikotik. Selain itu, berdasarkan data hasil penelitian ini, semua pola penggunaan antipsikotik yang diberikan kepada pasien skizofrenia menghasilkan penurunan skor PANSS-EC. Hal ini menjelaskan bahwa pola penggunaan antipsikotik berhubungan dan memberikan pengaruh terhadap penurunan tingkat keparahan pasien pengidap skizofrenia. Hasil uji asosiasi Eta menunjukkan bahwa

Tabel 2 Profil Pola Penggunaan Obat Antipsikotik pada Pasien Skizofrenia

No.	Golongan Antipsikotik	Nama Antipsikotik	Jumlah Pasien	Presentase (%)
1	Atipikal+Atipikal	RPD+Klozapin	20	20,62
2	Atipikal+Tipikal+Atipikal	RPD+HPD+Klozapin	6	6,19
3	Tipikal+Atipikal	HPD+Klozapin	13	13,40
4	Atipikal	RPD	12	12,37
5	Tipikal+Atipikal+Tipikal	HPD+Klozapin+CPZ	3	3,09
6	Atipikal+Atipikal+Atipikal	RPD+Klozapin+Olanzapin	5	5,15
7	Atipikal+Tipikal+Tipikal	RPD+HPD+CPZ	5	5,15
8	Tipikal+Atipikal	TFZ+Klozapin	6	6,19
9	Atipikal+Tipikal+Atipikal+Tipikal	RPD+HPD+Klozapin+CPZ	4	4,12
10	Tipikal+Tipikal	HPD+CPZ	6	6,19
11	Atipikal+Atipikal	Klozapin+Olanzapin	8	8,25
12	Atipikal	Klozapin	4	4,12
13	Tipikal+Tipikal	CPZ+TFZ	5	5,15
Total			97	100

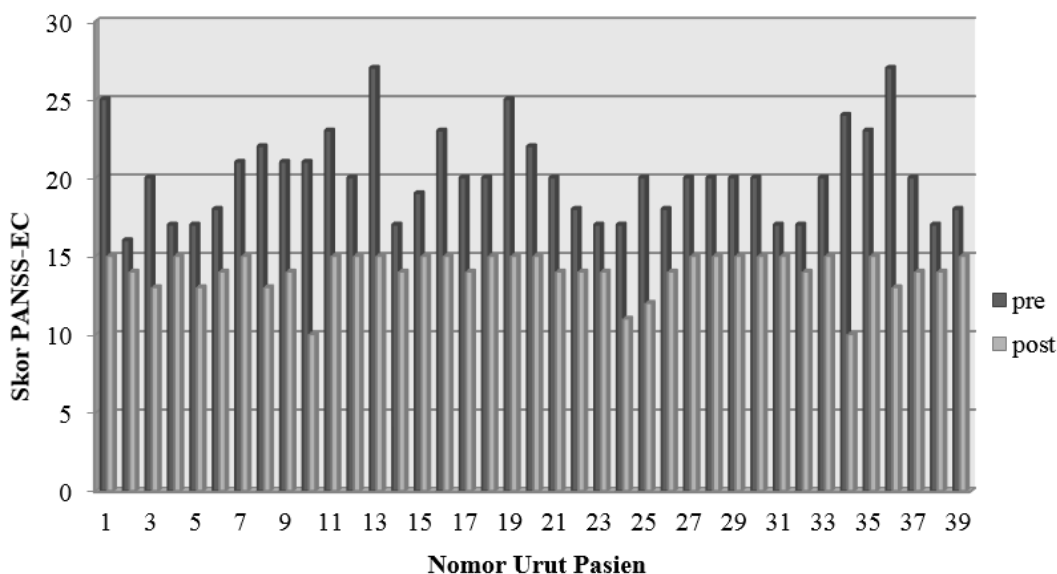
Tipikal=antipsikotik generasi pertama; Atipikal=antipsikotik generasi kedua; RPD=Risperidon; HPD=Haloperidol; CPZ=Klorpromazin; TFZ=Trifluoperazin

besar pengaruh dari pemilihan antipsikotik terhadap penurunan tingkat keparahan pasien skizofrenia adalah 73,80%.¹¹⁻¹³

Pembahasan

Pada penelitian, terdapat empat pasien yang termasuk golongan pediatrik, yaitu satu pasien

berusia 13 tahun dan satu pasien berusia 17 tahun dengan pola obat nomor 1, dua pasien berusia 18 tahun dengan pola obat 1 dan 10. Efikasi pengobatan antipsikotik pada pasien skizofrenia dewasa fase akut sudah terbukti stabil dan antipsikotik atipikal telah terbukti lebih efektif dengan efek samping yang lebih minimal dibandingkan antipsikotik tipikal.



Gambar 1 Skor Pre dan Post PANSS-EC Pasien Skizofrenia

Tabel 3 Profil Nilai *Pre-post* dan Selisih Nilai *Pre-post* PANSS-EC dan Pola Penggunaan Obat Antipsikotik pada Pasien Skizofrenia

Nomor Pasien	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	Selisih <i>Pre</i> dan <i>Post</i>	Pola
1	25	15	10	RPD+Clozapin
4	16	14	2	
9	20	13	7	
10	17	15	2	RPD+HPD+Clozapin
55	17	13	4	
72	18	14	4	
52	21	15	6	HPD+Clozapin
53	22	13	9	
65	21	14	7	
2	21	10	11	RPD
11	23	15	8	
19	20	15	5	
7	27	15	12	HPD+Clozapin+CPZ
63	17	14	3	
92	19	15	4	
8	23	15	8	RPD+Clozapin+Olanzapin
12	20	14	6	
18	20	15	5	
16	25	15	10	RPD+HPD+CPZ
60	22	15	7	
75	20	14	6	
46	18	14	4	TFZ+Clozapin
54	17	14	3	
66	17	11	6	
32	20	12	8	RPD+HPD+Clozapin+CPZ
34	18	14	4	
40	20	15	5	
36	20	15	5	HPD+CPZ
37	20	15	5	
64	20	15	5	
17	17	15	2	Clozapin+Olanzapin
45	17	14	3	
82	20	15	5	
41	24	10	14	Clozapin
43	23	15	8	
49	27	13	14	
50	20	14	6	CPZ+TFZ
62	17	14	3	
67	18	15	3	

Antipsikotik juga merupakan terapi utama pada pasien skizofrenia pediatrik dengan golongan atipikal yang menjadi antipsikotik pilihan pertama.¹⁴ Berdasarkan persetujuan *The U.S. Food and Drug Administration* (FDA), antipsikotik atipikal lebih direkomendasikan sebagai terapi pilihan pertama untuk pasien skizofrenia pediatrik yang berusia 13–18 tahun. Antipsikotik atipikal yang direkomendasikan tersebut antara lain aripiprazol, olanzapin, paliperidon, quetiapin dan risperidon, namun kelima antipsikotik atipikal tersebut sangat tidak disarankan apabila dikonsumsi bersama dengan fluoksetin (antidepresan) sebab dapat meningkatkan *suicidality* (keinginan bunuh diri) pasien.^{15,16}

Dalam populasi pediatrik maupun dewasa, klozapin diindikasikan untuk pengobatan *refractory* skizofrenia (skizofrenia parah) dan yang memerlukan pengobatan antipsikotik tetapi telah mengalami ekstrapiramidal berat dengan agen antipsikotik lainnya. Akan tetapi, karena risiko *agranulositosis* (*Absolute Neutrophil Count* (ANC) $<500/\text{mm}^3$) atau granulositopenia ($500 \leq \text{ANC} \leq 1.000/\text{mm}^3$) maka klozapin bukanlah menjadi antipsikotik pilihan pertama. Risiko tersebut dapat menjadi lebih parah apabila pasien memiliki gangguan hematologi atau suatu penyakit autoimun.¹⁷ Klozapin juga tidak termasuk antipsikotik yang disetujui oleh FDA sebagai penanganan skizofrenia pasien pediatrik fase akut. Selain dapat menyebabkan *agranulositosis* dan juga granulositopenia, penggunaan klozapin juga dapat menyebabkan suatu neutropenia ringan ($1.500/\text{mm}^3 < \text{ANC} < 2000/\text{mm}^3$) hingga sedang ($\text{ANC} < 1.500/\text{mm}^3$) pada pasien anak dan remaja dengan potensi terjadi jauh lebih tinggi dibandingkan pada populasi dewasa. Usia muda, etnis Afrika dan Amerika, serta jenis kelamin laki-laki merupakan faktor risiko yang signifikan untuk timbulnya neutropenia akibat penggunaan klozapin.^{16–18}

Berdasarkan hasil analisis statistik uji *post hoc* ANOVA, monoterapi antipsikotik

klozapin (atipikal) memiliki perbedaan (*mean difference*) yang signifikan, dengan nilai signifikansi 0,05 dibandingkan monoterapi maupun kombinasi dari antipsikotik lainnya. Selain itu, klozapin merupakan antipsikotik pilihan untuk pasien skizofrenia dengan nilai skor *pre* PANSS-EC maupun selisih *pre-post* yang tinggi. Hal ini didukung oleh hasil studi Goodwin *et al.* yang menjelaskan bahwa penggunaan klozapin lebih aman bila diresepkan sebagai monoterapi karena lebih memberikan tolerabilitas yang baik.¹⁹ Hasil riset terbaru oleh Stroup *et al.* (2016) menjelaskan bahwa pasien skizofrenia yang mendapatkan monoterapi klozapin mengalami penurunan kekambuhan secara signifikan dan memiliki efektivitas yang lebih besar dibandingkan antipsikotik lain, sehingga kini penggunaan monoterapi klozapin banyak digunakan untuk mencegah dan mendeteksi efek samping medis yang serius.²⁰

Essali *et al.* dalam hasil penelitian meta analisisnya menyatakan bahwa pasien pengidap skizofrenia yang mendapatkan monoterapi klozapin menunjukkan adanya perbaikan klinis yang lebih signifikan dan kekambuhan yang lebih sedikit. Selain itu, klozapin juga lebih efektif dalam mengurangi gejala skizofrenia bila dibandingkan obat antipsikotik generasi pertama (tipikal).²¹ Hal yang sama juga dipaparkan oleh hasil penelitian Ravanic *et al.* yang membandingkan efektivitas penggunaan klozapin, klorpromazin, dan haloperidol berdasarkan penurunan skor PANSS dengan masa penelitian selama 5 tahun, menjelaskan bahwa klozapin dosis rendah menunjukkan efektivitas yang lebih baik pada pasien skizofrenia kronis dengan gejala positif dan negatif yang khas.²² Stroup *et al.* juga mendukung hasil penelitian tersebut yaitu monoterapi klozapin lebih dapat ditoleransi dengan baik meskipun terdapat beberapa efek samping ringan sampai sedang. Selain itu, kemungkinan pasien berpikiran untuk bunuh diri juga menurun serta terdapat penurunan

yang signifikan pada skor gejala negatif dan psikopatologi umum PANSS pasien.²³ Meskipun hasil penelitian Leucht *et al.* (2004) menunjukkan bahwa monoterapi klopazapin berpotensi menimbulkan efek agranulositosis dan leukopenia berat, tetapi terjadi penurunan yang signifikan pada gangguan perilaku pasien. Dokter harus melakukan pertimbangan kembali ketika akan meresepkan klopazapin dan obat antipsikotik generasi kedua (atipikal) lainnya kepada pasien skizofrenia yang telah menunjukkan intoleransi pada antipsikotik generasi pertama (tipikal).²⁴

Studi yang dilakukan oleh Swanson *et al.* (2008) menyatakan bahwa antipsikotik generasi kedua (atipikal) tidak mengurangi psikopatologi akut dan keparahan pasien skizofrenia dibandingkan perphenazin dilihat dari penurunan skor PANSS pasien.²⁵ Selain itu, berdasarkan hasil penelitian Correl *et al.* (2009) dan Barbui *et al.* (2003), dalam situasi klinis tertentu, terapi kombinasi antipsikotik dapat menjadi lebih unggul dibandingkan monoterapi, hal ini dibuktikan berdasarkan penurunan skor PANSS pasien. Kurangnya khasiat monoterapi adalah alasan utama untuk memulai dan melanjutkan dengan kombinasi antipsikotik, terlihat bahwa gejala positif dan gangguan perilaku pasien skizofrenia lebih banyak menurun.^{26,27}

Penelitian ini memiliki keterbatasan, di antaranya subjek penelitian hanya dipilih dari Unit Perawatan Intensif (UPI) saja yang tidak dibedakan antara subjek yang baru pertama kali mendapatkan antipsikotik dengan yang sudah lama mendapatkan antipsikotik. Kedua, tidak adanya suatu kelompok terapi, kelompok pembanding, maupun *baseline* pada penelitian ini. Terakhir, penentuan *range* usia subjek penelitian yang turut menyertakan kelompok pediatrik di dalamnya.

Simpulan

Terdapat pengaruh pemilihan antipsikotik

terhadap penurunan tingkat keparahan pasien skizofrenia dengan persentase pengaruh sebesar 73,80%. Klopazapin merupakan terapi antipsikotik yang paling berbeda signifikan di antara monoterapi maupun kombinasi antipsikotik lainnya. Hal ini bermakna bahwa klopazapin merupakan antipsikotik yang paling memengaruhi penurunan skor PANSS-EC

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada pihak yang memberikan kontribusi terhadap penelitian ini, yakni pembimbing, penguji, dosen pembimbing akademik, rektor, dekan, ketua Prodi Farmasi Universitas Islam Indonesia, serta apoteker, dokter, perawat dan tenaga kesehatan lain di RSJ Prof. Dr. Soerojo Magelang.

Pendanaan

Penelitian ini tidak didanai oleh sumber hibah manapun.

Konflik Kepentingan

Tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Bota RG, Preda A. Schizophrenia. *BMJ*. 2015;1–69.
2. Institute of Research and Health Development. Basic health research 2013 [Accessed on: 7th February 2017]. Available at: <http://terbitan.litbang.depkes.go.id/penerbitan/index.php/blp/catalog/book/64>.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
4. National Institute of Mental Health.

- Schizophrenia. US: Department of Health and Human Services; 2009.
5. Arora M, Ram D, Praharaj SK. Changes in urinary monoamine metabolites with antipsychotic treatment in schizophrenia. *Asian J Pharm Clin Res.* 2015;8(5):110–4.
 6. Crismon ML, Argo TR, Buckley PF. Schizophrenia. In: Diprolo JI, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*, 8th Edition. New York: McGraw Hill Company; 2008.
 7. Marder SR, Herz MI. *Schizophrenia: Comprehensive treatment and management.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
 8. Obermeier M. Is the PANSS used correctly? A systematic review. *BMC Psychiatry.* 2011;11(113):1–5. doi: 10.1186/1471-244X-11-113
 9. Montoya, Alonso., Amparo Valladares, Luis Lizan, Luis San, Rodrigo Escobar and Silvia Paz. Validation of the excited component of the positive and negative syndrome scale (PANSS-EC) in a naturalistic sample of 278 patients with acute psychosis and agitation in a psychiatric emergency room. *Health Qual Life Outcomes.* 2011;9(18):1–11. doi: 10.1186/1477-7525-9-18
 10. Yulianti Y. Blueprint of patient pharmaceutical care at West Java hospital. *Journal ARSI.* 2015;1(2):87–95
 11. Dahlan MS. *Statistics for medical and health*, 6th Edition. Jakarta: Epidemiology of Indonesia; 2014.
 12. Irwan G, Amalia S. *Data analysis instrument: Application of statistics for economic and social research.* Yogyakarta: Andi Publishing; 2015.
 13. Jones DS. *Statistics of pharmacy.* Jakarta: Medical Book EGC Publishing; 2008.
 14. McClellan J, Sandra S. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2013;52(9):976–90. doi: 10.1016/j.jaac.2013.02.008
 15. Centers for Medicare & Medicaid Services. *Atypical antipsychotic medications: Use in pediatric patient.* USA: Department of Health and Human Services; 2013.
 16. Ferrin M, Helen G, Arianna M, Joseph MR. *Using antipsychotic medication for the treatment of schizophrenia in children and adolescents.* Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions (IACA PAP) *Textbook of Child and Adolescent Mental Health*; 2016.
 17. Goldstein JI, Jarskog LF, Hilliard C, Alfirevic A, Duncan L, Fourches D, et al. Clozapine-induced agranulocytosis is associated with rare HLA-DQBI and HLA-B alleles. *Nat Commun.* 2014;5:4757. doi: 10.1038/ncomms5757.
 18. Maher KN, Tan M, Tossell JW, Weisinger B, Gochman P, Miller R, et al. Risk factors for neutropenia in clozapine-treated children and adolescents with childhood-onset schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2013;23(2):110–6. doi: 10.1089/cap.2011.0136.
 19. Goodwin G, Fleischhacker W, Arango C, Baumann P, Davidson M, de Hert M. Advantages and disadvantages of combination treatment with antipsychotics ECNP Consensus Meeting, March 2008, Nice. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2009; 19(7):520–32. doi: 10.1016/j.euroneuro.2009.04.003
 20. Stroup TS, Gerhard T, Crystal S, Huang C, Olfson M. Comparative effectiveness of clozapine and standard antipsychotic treatment in adults with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2016;173(2):166–73. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.15030332
 21. Essali A, Al-Haj Haasan N, Li C, Rathbone J. Clozapine versus typical neuroleptic

- medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;1(1):CD000059. doi: 10.1002/14651858.CD000059.pub2
22. Ravanic DB, Dejanovic SM, Janjic V, Jovic SD, Milovanovic DR, Jakovljevic V. Effectiveness of clozapine, haloperidol and chlorpromazine in schizophrenia during a five-year period. *Arq Neuropsiquiatr.* 2009;67(2):195–202. doi: 10.1590/S0004-282X2009000200005
23. Stroup TS, Gerhard T, Crystal S, Huang C, Olfson M. Comparative effectiveness of clozapine and standard antipsychotic treatment in adults with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2015;173(2):166–73. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.15030332
24. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2009;166(2):152–63. doi: 10.1176/appi.ajp.2008.08030368
25. Swanson JW, Swartz MS, Van Dorn RA, Volavka J, Monahan J, Stroup TS, et al. Comparison of antipsychotic medication effects on reducing violence in people with schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2008;193(1):37–43. doi: 10.1192/bjp.bp.107.042630
26. Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, Kane JM, Leucht S. Antipsychotic combination vs monotherapy in schizophrenia: A meta analysis of RCT. *Schizophr Bull.* 2009;32(2):443–57. doi: 10.1093/schbul/sbn018
27. Barbui C, Signoretti A, Mule S, Boso M, Cipriani A. Does the addition of a second antipsychotic drug improve clozapine treatment?. *Schizophr Bull.* 2008;35(2):458–68. doi: 10.1093/schbul/sbn030