

Pengaruh Penggunaan Obat Antipsikotik Atipikal terhadap Peningkatan Berat Badan dan Kadar Glukosa Darah Puasa Pasien Skizofrenia di Rumah Sakit Khusus Daerah Dadi Provinsi Sulawesi Selatan

Handi Ardiansyah¹, Uyuni Azis², Ham Fransiskus Susanto³, Erlyn Limoa⁴, Fanny Wijaya⁵

¹Mahasiswa Program Profesi Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Muslim Indonesia

^{2,3,4,5}Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa, Fakultas Kedokteran Universitas Muslim Indonesia

e-mail : handi.ardiansyahr@icloud.com

Abstrak

Skizofrenia ditemukan pada 24 juta orang atau 1 dari 300 orang di seluruh dunia. Antipsikotik merupakan lini pertama untuk terapi skizofrenia, antipsikotik generasi kedua (atipikal) saat ini sering digunakan karena efek samping ekstrapiramidalnya minimal, namun dapat menyebabkan gangguan metabolik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh penggunaan obat antipsikotik atipikal terhadap peningkatan kadar glukosa darah puasa pasien skizofrenia. Penelitian ini dilaksanakan di RSKD Dadi Provinsi Sulawesi Selatan selama bulan September sampai Desember 2023. Penelitian ini menggunakan metode Cohort Prospektif. Subjek penelitian sebanyak 30 pasien rawat inap yang terdiagnosis Skizofrenia berdasarkan PPDGJ-III yang memenuhi kriteria inklusi. Subjek dilakukan pemeriksaan berat badan dan glukosa darah puasa pada minggu pertama penggunaan dan setelah dua minggu penggunaan obat antipsikotik. Hasil Penelitian ini menunjukkan bahwa setelah penggunaan obat antipsikotik atipikal ditemukan peningkatan median data berat badan setelah 2 minggu penggunaan antipsikotik atipikal sebesar 0,1 kg dengan Wilcoxon Hitung sebesar 2.027 > Wilcoxon Tabel 1.64 (sig. 0.001) dan peningkatan rata-rata kadar gula darah puasa setelah 2 minggu penggunaan sebesar 9,6 mg/dL dengan T-Hitung sebesar 3.834 > T-tabel 1.699 (sig. 0.027). Sehingga Ditemukan peningkatan berat badan dan kadar gula darah puasa pada pasien skizofrenia yang menggunakan antipsiotik atipik setelah dua minggu penggunaan

Kata Kunci : *Skizofrenia, Anti Psikotik Atipikal, Gula Darah Puasa*

Abstract

Schizophrenia is found in 24 million people or 1 in 300 people worldwide. Antipsychotics are the first line of therapy for schizophrenia. Second generation (atypical) antipsychotics are currently often used because they have minimal extrapyramidal side effects, but can cause metabolic disorders. This study aims to determine the effect of using atypical antipsychotic drugs on increasing fasting blood glucose levels in schizophrenia patients. This research was carried out at RSKD Dadi, South Sulawesi Province from September to December 2023. This research used the Prospective Cohort method. The research subjects were 30 inpatients diagnosed with schizophrenia based on PPDGJ-III who met the inclusion criteria. Subjects had their body weight and fasting blood glucose checked during the first week of use and after two weeks of using antipsychotic drugs. The results of this study showed that after using atypical antipsychotic drugs, a median increase in body weight data after 2 weeks of using atypical antipsychotics was found to be 0.1 kg with a Wilcoxon count of 2.027 > Wilcoxon Table 1.64 (sig. 0.001) and an increase in the average fasting blood sugar level. after 2 weeks of use it was 9.6 mg/dL with a T-count of 3,834 > T-table 1,699 (sig. 0.027). So it was found that there was an increase in body weight and fasting blood sugar levels in schizophrenia patients who used atypical antipsychotics after two weeks of use.

Keywords: *Schizophrenia, Atypical Anti-Psychotics, Fasting Blood Glucose*

PENDAHULUAN

Skizofrenia mempengaruhi sekitar 24 juta orang atau 1 dari 300 orang di seluruh dunia. Orang dengan skizofrenia memiliki harapan hidup 10-20 tahun di bawah populasi umum. Skizofrenia ditandai dengan gangguan signifikan dalam persepsi dan perubahan perilaku. Gejala termasuk delusi yang terus-menerus, halusinasi, pemikiran yang tidak teratur, perilaku yang sangat tidak teratur, atau agitasi yang ekstrim. Orang dengan skizofrenia mengalami kesulitan gangguan fungsi kognitif mereka. Hingga saat ini, ada berbagai pilihan pengobatan yang efektif, termasuk pengobatan farmakologi, psikoedukasi, intervensi keluarga, dan rehabilitasi psikososial.

Antipsikotik merupakan lini pertama untuk terapi skizofrenia, Golongan antipsikotik dibagi ke dalam dua jenis, yakni antipsikotik generasi pertama dan generasi kedua. Antipsikotik generasi pertama (tipikal) mempunyai keterbatasan berupa efek samping sindrom ekstrapiramidal (EPS), sedangkan Antipsikotik generasi kedua (atipikal) dapat menyebabkan gangguan metabolik pada tubuh. Berdasarkan Prevalensi diabetes pada populasi yang mengkonsumsi antipsikotik adalah 10%, Penderita skizofrenia memiliki mortalitas 2–3 kali lipat lebih tinggi dibandingkan populasi sehat. Diabetes terjadi pada usia lebih dini dan keadaan darurat metabolik akut serta komplikasi diabetes memiliki dampak yang lebih besar pada orang dengan penyakit mental berat. Alasan yang mendasari peningkatan angka diabetes adalah multifaktorial tetapi ada kekhawatiran bahwa antipsikotik berperan dalam etiologinya.

Studi kontroversial menunjukkan bahwa penggunaan obat tipikal menyebabkan gejala ekstrapiramidal termasuk pseudo-parkinsonisme, akatisia, dan distonia. Antipsikotik

generasi kedua atau atipikal juga memiliki beberapa efek negatif diantaranya menyebabkan perubahan metabolik termasuk penambahan berat badan, resistensi insulin, dan hiperglikemia. Oleh karena itu, pasien harus diperiksa selama pengobatan dengan antipsikotik generasi kedua serta dengan antipsikotik tipikal generasi pertama untuk memprediksi komplikasi dan gangguan fisiologis.

Prevalensi obesitas dan diabetes secara signifikan lebih tinggi pada penderita skizofrenia dibandingkan populasi umum yaitu obesitas sebesar 50%, sindrom metabolik lebih dari 40%, intoleransi glukosa >25% dan diabetes sebesar 10–15% (2–3 kali lipat lebih tinggi dibandingkan populasi umum). Studi juga menunjukkan bahwa penggunaan antipsikotik generasi kedua untuk terapi skizofrenia, terutama klopazapin dan olanzapin dapat menyebabkan efek samping hiperglikemia dan diabetes.

Pada penelitian oleh Gautam S dan Meena PS didapatkan peningkatan signifikan kadar gula darah puasa pada kelompok yang mendapatkan klopazapin dan olanzapin selama 4 bulan. Selain itu Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Afra Caula dkk, di BLUD RSJ Aceh selama 3 bulan dari 30 responden yang terdiri dari 18 orang responden laki-laki dan 12 orang responden perempuan, didapatkan semua responden mengalami peningkatan kadar gula darah.

Namun, penelitian yang dilakukan oleh Rani Rahayu dkk. pada pasien skizofrenia yang rawat inap di RSJD Amino Gondohutomo Semarang pada bulan Januari–Desember 2019 menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan kadar gula darah pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi antipsikotik generasi kedua pada kelompok kurang dari 4 bulan dan lebih dari sama dengan 4 bulan.

METODE

Penelitian ini dilaksanakan di RSKD Dadi Provinsi Sulawesi Selatan selama bulan September sampai Desember 2023. Penelitian ini menggunakan metode Cohort Prospektif. Subjek penelitian sebanyak 30 pasien rawat inap yang terdiagnosis Skizofrenia berdasarkan PPDGJ-III yang memenuhi kriteria inklusi. Subjek dilakukan pemeriksaan berat badan dan glukosa darah puasa pada minggu pertama penggunaan dan setelah dua minggu penggunaan obat antipsikotik.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Proporsi jenis kelamin sampel yaitu perempuan lebih banyak daripada laki-laki yaitu perempuan sebanyak 17 orang (56,7 %) dan laki-laki sebanyak 13 orang (43,3%). Karakteristik sampel berdasarkan umur, terbagi atas dua kelompok rentang usia, yaitu pada rentang usia 20-30 tahun. Sampel terbanyak terlihat pada rentang usia 20 - 30 tahun, sebanyak 19 sampel (63,3%), kemudian pada rentang usia 31-40 tahun sebanyak 11 sampel (36,7%).

Tabel 5. Perubahan Gula Darah Puasa Setelah 2 Minggu Penggunaan Obat Antipsikotik Atipikal

| Variabel | Minggu Pertama (Mean ± SD) | Minggu Kedua (Mean ± SD) | Selisih Mean | T hitung | Sig. |
|----------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------|----------|-------|
| GDP | 104.467 ± 13.008 | 114.067 ± 12.553 | 9.6 | 3.834 | 0.001 |

Berdasarkan tabel diatas, diperoleh informasi bahwa rata-rata GDP minggu pertama sebesar 104.467 sedangkan GDP minggu kedua sebesar 114.067, dengan selisih mean sebesar 9.6. atau sekitar 9.189%. Selain itu pada didapatkan nilai T hitung sebesar 3.834, nilai tersebut > Ttabel (-1.699) dan didapatkan juga nilai Sig. sebesar 0.001 < 0.05, sehingga ditemukan GDP setelah 2 minggu penggunaan obat antipsikotik atipikal

Tabel 6. Perubahan Berat Badan Setelah 2 Minggu Penggunaan Obat Antipsikotik Atipikal

| Variabel | Minggu Pertama (Median ± SD) | Minggu Kedua (Mean ± SD) | Selisih Mean | Wilcoxon hitung | Sig. |
|-------------|---------------------------------|-----------------------------|-----------------|--------------------|-------|
| Berat Badan | 44,25 ± 7.644 | 44,35 ± 7.748 | 0.1 | 2.027 | 0.027 |

Pada Berat Badan diperoleh nilai median BB awal sebesar 44,25± 7.644 sedangkan BB minggu kedua sebesar 44,35 ± 7.748, dengan selisih mean sebesar 0.1 atau sekitar 0.21%. Selain itu didapatkan nilai Wilcoxon Hitung 2.027, nilai tersebut > Wilcoxon Tabel 1.64 nilai Sig. sebesar 0.027 < 0.05, sehingga ditemukan GDP setelah 2 minggu penggunaan obat antipsikotik atipikal.

Pembahasan

Berdasarkan karakteristik jenis kelamin jumlah sampel Wanita sebanyak 17 (56,7%) orang dan sampel pria sebanyak 13 (43,3%) orang. Karakteristik sampel berdasarkan umur menunjukkan bahwa jumlah sampel terbanyak berada pada rentang umur 20-30 tahun, yaitu sebanyak 19 sampel (63,3%). Gejala skizofrenia biasanya muncul pada usia remaja akhir atau dewasa muda. Awitan pada laki-laki biasanya antara 15-25 tahun dan pada perempuan antara 25-35 tahun.

Pada penelitian ini antipsikotik atipikal yang digunakan oleh sampel adalah risperidon dan clozapin. Pada penelitian ini terjadi peningkatan berat badan setelah 2 minggu penggunaan obat antipsikotik atipikal, yang awalnya didapatkan nilai rata-rata berat badan sebelum mengkonsumsi obat antipsikotik atipikal sebesar 47.443 dengan standar deviasi sebesar 7.644, setelah penggunaan dua minggu didapatkan rata-rata berat badan sebesar nilai mean sebesar 47.543 dan standar deviasi sebesar 7.748, sehingga ditemukan peningkatan berat badan sebesar 0.1 (0.1%) Kg setelah dua minggu penggunaan obat antipsikotik.

Hasil yang didapatkan ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Mahardika di RSKD Provinsi Dadi pada tahun 2017 dimana ditemukan peningkatan berat badan setelah penggunaan antipsikotik atipikal setelah 1 bulan sebesar 4,65% dan setelah bulan ke 2

penggunaan ditemukan peningkatan sebesar 7,74%. Penelitian dari Tetie Herlina dkk, pada tahun 2021 ditemukan kenaikan berat badan 1–5 kg selama periode 4 minggu setelah penggunaan obat antipsikotik atipikal. Serta penelitian dari Hakami dkk, pada tahun 2016 yang dilakukan pada 395 pasien psikiatri di King Abdulaziz Medical city ditemukan peningkatan berat badan hingga 2,5 Kg setelah penggunaan antipsikotik atipikal pada kelompok 1-3 bulan. Penelitian lain yang dilakukan oleh Lai Huang pada tahun 2007 pada pasien dengan terapi risperidon dan clozapin menunjukkan hasil peningkatan berat badan sebesar 0,4 kg perminggu (risperidon) dan peningkatan sebanyak 0,5 kg perminggu (clozapin).

Pada penelitian ini, Peningkatan berat badan yang terjadi tidak begitu signifikan, Hal ini bisa disebabkan karena efek terapi antipsikotik atipikal mencapai maksimal pada minggu ke 4 hingga ke 6 terutama efek pada peningkatan berat badan dan metabolisme. Reseptor yang terlibat dengan peningkatan berat badan adalah reseptor histamin H1 dan serotonin 5 HT2C, ketika terjadi blokade pada kedua reseptor ini maka pada saat yang sama pasien dapat mengalami peningkatan berat badan. Peningkatan berat badan merupakan akibat dari peningkatan nafsu makan pada pusat makan hipotalamus, namun faktor perifer yang tidak terkait dengan nafsu makan bisa terlibat pada peningkatan berat badan.

Pada Penelitian ini juga ditemukan peningkatan kadar glukosa darah puasa setelah dua minggu penggunaan obat antipsikotik atipikal sebesar 9.6 atau sekitar 9.189%. hasil yang didapat tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Gautam S dan Meena PS didapatkan peningkatan signifikan kadar gula darah puasa sebesar 20,1% pada kelompok yang mendapatkan klozapin dan Risperidon selama 4 bulan penggunaan.⁶ Selain itu Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Afra Caula dkk, di BLUD RSJ Aceh selama 3 bulan dari 30 responden yang terdiri dari 18 orang responden laki-laki dan 12 orang responden perempuan, didapatkan semua responden mengalami peningkatan kadar gula darah pada pasien yang mengkonsumsi risperidone dan klozapin. Bahkan penelitian yang dilakukan Koller et al. pada periode Januari 1990 – Februari 2001 dari 384 orang yang mengkonsumsi clozapin sebanyak 63% diantaranya mengalami diabetes melitus, 20% mengalami ketoasidosis, dan 6% meninggal selama episode hiperglikemik.

Gangguan metabolik pada penggunaan antipsikotik atipikal dapat merupakan akibat langsung dari perubahan pada sensitivitas insulin dan atau sekresi insulin. Ikatan antipsikotik atipikal pada histamin dan reseptor asetilkolin muskarinik berkaitan dengan peningkatan berat badan dan gangguan metabolik. Gangguan regulasi parasimpatik pada aktivitas sel beta pankreas memberi kontribusi pada resiko metabolik.

Penurunan Sensitivitas insulin dapat merupakan hasil dari perubahan produk gen insulin signaling pathway dan atau peningkatan level dari faktor sirkulasi yang merubah insulin signaling. Terdapat bukti bahwa terdapat antipsikotik dapat mengganggu fungsi transport glukosa secara langsung. Transport glukosa diatur oleh insulin yang secara aktif memindahkan glukosa ke jaringan perifer (hati, otot dan lemak). Penurunan fungsi transport glukosa secara langsung oleh antipsikotik menyebabkan peningkatan glukosa dalam darah dan hipersekresi insulin sebagai kompensasinya, dimana jika terjadi terus menerus akan mengakibatkan penurunan sensitivitas insulin dan mendorong terjadinya proses kaskade dari sindrom metabolik.

SIMPULAN

Didapatkan peningkatan berat badan dan kadar gula darah puasa pada pasien skizofrenia yang menggunakan antipsikotik atipik setelah dua minggu penggunaan.

DAFTAR PUSTAKA

- Mental disorders [Internet]. [cited 2022 Dec 11]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
- Elvitra S, Hadisukanto G. Buku Ajar Psikiatri. Edisi Ke-3. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2017.
- Farah FH. Schizophrenia : An Overview. 2018;12(2):77–87.
- Holt RIG. Association Between Antipsychotic Medication Use and Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2019;19(10).
- Rahayu R, Fulyani F, Jusup I, Fitrikasari A. Perbedaan Kadar Gula Darah Sewaktu pada Pasien Skizofrenia yang Mendapat Terapi Antipsikotik Generasi Kedua Selama kurang dari Empat Bulan dan lebih dari Empat Bulan. *Medica Hosp J Clin Med.* 2021;8(2):213–9.
- Gautam S, Meena PS. Drug-emergent metabolic syndrome in patients with schizophrenia receiving atypical (second-generation) antipsychotics. *Indian J Psychiatry.* 2011;53(2):128–33.
- 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.
- Mahardika A, Syamsudin S, Hawaidah. Perubahan Berat Badan dan Kadar Trigliserida pada Pasien Skizofrenia yang Mendapatkan Antipsikotik Atipik. 2018;
- Herlina T, Perwitasari DA, Dania H, Yuliani S, Barliana MI. Atypical Antipsychotic Induced Weight Gain in Schizophrenic Patients. *Indones J Clin Pharm.* 2021;10(1):57.
- Hakami AY, Felemban R, Ahmad RG, Al-Samadani AH, Salamatullah HK, Baljoon JM, et al. The Association Between Antipsychotics and Weight Gain and the Potential Role of Metformin Concomitant Use: A Retrospective Cohort Study. *Front Psychiatry.* 2022;13(May):1–9.
- Stahl SM. Stahl ' s Essential Psychopharmacology Neuroscientific Basis and Practical Application. *Mens Sana Monogr.* 2020;8(1):146–50.
- Koller E, Schneider B, Bennett K, Dubitsky G. Clozapine-associated Diabetes. 2001;
- Dwyer DS, Donohoe D. Induction of hyperglycemia in mice with atypical antipsychotic drugs that inhibit glucose uptake. *Pharmacol Biochem Behav.* 2003;75(2):255–60.