

HASIL CEK_Adverse Event

by Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta 32

Submission date: 16-Oct-2023 12:01PM (UTC+0700)

Submission ID: 2189594913

File name: inasi_Terapi_Risperidon_dan_Klozapin_pada_Pasien_Skizofrenia.pdf (669.28K)

Word count: 6559

Character count: 35665

Adverse Event Sindroma Metabolik Kombinasi Terapi Risperidon dan Klozapin pada Pasien Skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Magelang

Gilang R. Al Farizi^{1,2}, Dyah A. Perwitasari¹, Haafizah Dania¹, Melisa I. Barliana³, Santi Yuliani⁴

¹Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta, Indonesia,

²Program Studi S-1 Farmasi, Stikes Telogorejo, Semarang, Indonesia,

³Departemen Biologi Farmasi, Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia,

⁴KSM Ilmu Kesehatan Jiwa, Rumah Sakit Jiwa Prof Dr. Soerodjo, Magelang, Indonesia

Abstrak

Kombinasi risperidon dan klozapin pada pasien skizofrenia dapat menyebabkan *adverse drug event* peningkatan *body mass index* (BMI), tekanan darah sistolik, dan tekanan darah diastolik seiring lamanya terapi. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi hubungan antara durasi kombinasi terapi risperidon dan klozapin dengan peningkatan BMI, tekanan darah sistolik, dan tekanan darah diastolik pada pasien skizofrenia. Metode yang digunakan adalah studi kohort retrospektif periode Februari–Mei 2019 pada 59 pasien skizofrenia rawat inap di Rumah Sakit Jiwa Magelang. Subjek dibagi ke dalam 2 kelompok durasi terapi <8 minggu (48 pasien) dan ≥8 minggu (11 pasien). Pengukuran BMI, tekanan darah sistolik, dan tekanan darah diastolik dilakukan pada hari pertama rawat inap dan saat konsultasi rawat jalan yang disesuaikan dengan *cut-off point* NCEP-ATP III modifikasi BMI populasi Asia Tenggara. Kuesioner terstruktur digunakan untuk mengukur kalori *intake* dan aktivitas fisik yang diperoleh dari catatan medis pasien. Hasil uji bivariat menunjukkan hubungan bermakna secara klinik antara BMI saat pertama rawat inap dan saat rawat jalan pada kelompok durasi terapi ≥8 minggu, $22,41 \pm 2,98 \text{ kg/m}^2$ vs $25,2 \pm 6,80 \text{ kg/m}^2$ ($p=0,023$, $-2,75$ ($-5,12$ – $(-0,39)$)), namun tidak ada hubungan bermakna pada tekanan darah sistolik $117 \pm 11,73 \text{ mmHg}$ vs $118 \pm 15,42 \text{ mmHg}$ ($p=0,797$, $95\% \text{CI}$ $-1,07$ ($-9,41$ – $7,26$)) dan tekanan darah diastolik $76 \pm 7,86 \text{ mmHg}$ vs $73 \pm 8,48 \text{ mmHg}$ ($p=0,192$, $95\% \text{CI}$ $3,52$ ($-1,81$ – $8,86$)) antara kedua kelompok. Faktor usia, jenis kelamin, status merokok, dosis, komedikasi, *intake* kalori, dan aktivitas fisik tidak menunjukkan hubungan bermakna dengan peningkatan BMI, tekanan darah sistolik, dan tekanan darah diastolik.

Kata kunci: Kombinasi terapi risperidon dan klozapin, metabolik, skizofrenia

Adverse Events of Risperidone and Clozapine Combination Therapy on Schizophrenic Patients at Magelang Mental Hospital

Abstract

The adverse drug effect of risperidone and clozapine combination therapy possibly increases the BMI, systolic and diastolic blood pressures of mental victims. This study aimed at determining the relationship between the duration of risperidone and clozapine combination therapy and increase in body mass index (BMI), systolic and diastolic blood pressures of schizophrenic patients. The correlation was obtained using the cohort retrospective method on 59 schizophrenic inpatients at Magelang Mental Hospital from February–May 2019. Participants were grouped into 2 categories, termed <8 and ≥8 weeks with 48 and 11 persons, respectively. Subsequently, patients' BMI, systolic and diastolic blood pressures were measured during the first day of hospitalization and outpatient consultations, based on NCEP-ATP III cut off-point with the modification of Southeast Asian population's BMI. Structured questionnaires were used to evaluate calory intake and physical activity as well as generate respondents' medical records. The bivariate analysis results showed a significant relationship between BMI increase at initial hospitalization and during outpatient consultation on group ≥8 weeks therapy, $22.41 \pm 2.98 \text{ kg/m}^2$ vs $25.2 \pm 6.80 \text{ kg/m}^2$ ($p=0.023$, -2.75 (-5.12 – (-0.39))). However, there is no major correlation occurred in systolic $117 \pm 11.73 \text{ mmHg}$ vs $118 \pm 15.42 \text{ mmHg}$ ($p=0.797$, $95\% \text{CI}$ -1.07 (-9.41 – 7.26)) and diastolic blood pressures $76 \pm 7.86 \text{ mmHg}$ vs $73 \pm 8.48 \text{ mmHg}$ ($p=0.192$, $95\% \text{CI}$ 3.52 (-1.81 – 8.86)) for both groups. Furthermore, age, gender, smoking status, dosage, co-medication, calory intake and physical activity indicated no substantial variations, in terms of the increase in BMI, systolic and diastolic blood pressures among two categories.

Keywords: Metabolic syndrome, risperidone and clozapine combination therapy, schizophrenia

Korespondensi: apt. Gilang Rizki Al Farizi, M.Farm., Program Studi S-1 Farmasi Stikes Telogorejo, Semarang, Jawa Tengah 50144, Indonesia, *email:* gilang_rizki@stikestelogorejo.ac.id

Naskah diterima: 31 Mei 2020, Diterima untuk diterbitkan: 25 September 2021, Diterbitkan: 30 September 2021

Pendahuluan

Skizofrenia merupakan gangguan jiwa yang ditandai dengan distorsi atau keterbalikan suatu fakta, disorganisasi antara pikiran dan perasaan, dan retardasi psikomotor.¹ Berdasarkan data epidemiologi internasional, diperkirakan bahwa prevalensi skizofrenia sebesar 0,6–0,8%, dan 98% pengidapnya berusia di bawah 40 tahun.² Profil kesehatan Indonesia tahun 2018 menunjukkan bahwa prevalensi gangguan jiwa berat seperti skizofrenia mencapai per mil rumah tangga atau diperkirakan berjumlah sekitar 450 ribu jiwa.³ Pada banyak kasus skizofrenia, hampir sebanyak 90% pasien datang dengan gejala agitasi akibat eksaserbasi atau relaps.⁴ Pada kondisi ini, semua antipsikotik dapat dipertimbangkan sebagai sedasi cepat.^{4,5} Kombinasi klozapin diindikasikan kuat untuk pasien yang tidak respon menggunakan terapi tunggal pada fase pemeliharaan dengan minimal terapi 4 minggu sampai didapatkan perbaikan kondisi klinis pasien.^{5,6}

Berdasarkan penelitian *pharmacovigilance*, penggunaan polifarmasi antipsikosis atipikal di negara Asia rata-rata sebesar 42% dengan presentase penggunaan antipsikotik risperidon 36,9% olanzapin 20,5%, dan klozapin 18,5%.⁷ Beberapa studi penggunaan antipsikotik di Indonesia menunjukkan bahwa polifarmasi atau kombinasi antipsikotik risperidon dan klozapin memiliki frekuensi cukup tinggi.^{8–11} Pada beberapa penelitian, dilaporkan bahwa polifarmasi antipsikotik dapat menyebabkan *adverse drug event* (ADE) berupa sindroma metabolik.¹² Sindroma metabolik merupakan suatu kumpulan faktor risiko metabolik yaitu peningkatan *body mass index* (BMI), peningkatan tekanan darah, peningkatan trigliserida plasma puasa, penurunan kadar kolesterol *high density lipoprotein* (HDL), dan peningkatan gula darah.¹³ Kejadian sindroma metabolik diawali peningkatan BMI rata-rata dalam waktu 6 minggu dan dilanjutkan dengan

peningkatan tekanan darah, peningkatan trigliserida plasma puasa, penurunan kadar kolesterol HDL, dan peningkatan gula darah. ADE berupa sindroma metabolik dapat terjadi seiring meningkatnya durasi terapi antipsikotik.¹⁴ Permasalahan ADE tidak hanya berasal dari lama pengobatan, namun juga dipengaruhi faktor lain seperti jenis kelamin, usia, merokok, pola makan, aktivitas fisik, dan pola pengobatan.¹⁵ Kedua hal ini perlu diperjelas untuk mengatasi permasalahan pengobatan pasien skizofrenia di lapangan. Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui hubungan durasi kombinasi terapi risperidon dan klozapin serta faktor lainnya dengan peningkatan BMI, tekanan darah sistolik, dan tekanan darah diastolik.

Metode

Desain penelitian

Penelitian ini dilakukan terhadap pasien rawat inap Rumah Sakit Jiwa Prof Dr. Soerodjo Magelang periode Februari–Mei 2019 dengan pengambilan data secara kohort retrospektif menggunakan rekam medis pasien. Penelitian ini telah diajukan dan dinyatakan laik etik oleh Komite Etik dan Hukum Rumah Sakit Jiwa Prof. Dr. Soerodjo Magelang dengan nomor KEH/005/XI/2018.

Kriteria inklusi sampel pada penelitian ini adalah pasien berjenis kelamin pria maupun wanita berusia 18–55 tahun dengan diagnosis utama skizofrenia sesuai Pedoman Penggolongan dan Diagnosis Gangguan Jiwa (PPDGJ) III yang menerima pengobatan kombinasi risperidon dan klozapin. Kriteria eksklusi yaitu pengobatannya berganti atau tidak mencapai waktu minimal pengobatan yakni 1 bulan, data profil pengobatan dan pemeriksaan penunjang dalam catatan medis pasien tidak lengkap (data yang dibutuhkan tidak tercantum atau tidak terbaca), riwayat diabetes melitus tipe 2 dan atau hipertensi dan atau dislipidemia, riwayat pengobatan anti

hipertensi dan atau obat anti diabetes (OAD) dan atau obat penurun lipid, komedikasi lithium karbonat, serta riwayat *alcoholic abuse*. Jumlah minimal sampel dihitung dengan menggunakan rumus komparatif kategorik dengan kesalahan tipe I ditetapkan 5% dan CI 95%.¹⁶ Selanjutnya, pasien dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan penelitian Honor *et al.* (2009)¹⁶ sesuai perbedaan proporsi kejadian peningkatan BMI, tekanan darah sistolik, dan tekanan darah diastolik, yaitu kelompok durasi terapi ≥ 8 minggu dengan proporsi 0,78 dan kelompok durasi terapi < 8 minggu dengan proporsi 0,60. Diperoleh hasil jumlah sampel minimal yaitu 36 subjek pada masing-masing kelompok.¹⁷

Variabel penelitian dan instrumen penelitian Variabel bebas dalam penelitian ini adalah karakteristik pasien yang masing-masing digolongkan menjadi dua kategori, yaitu jenis kelamin “pria dan wanita”, usia “ < 40 tahun dan ≥ 40 tahun”, status “merokok dan tidak merokok”, *intake* kalori/hari “ \leq kebutuhan kalori/hari (kcal) dan $>$ kebutuhan kalori/hari (kcal)”, serta aktivitas fisik “ < 600 *metabolic equivalent of task* (MET)-menit/minggu dan ≥ 600 MET-menit/minggu”.¹⁸ Variabel bebas lainnya adalah karakteristik pengobatan yaitu konsumsi total dosis/hari kombinasi risperidon (RIS) dan klozapin (CLZ) yang dikonversi ke dalam dosis ekuivalen klorpromazin (CPZ) dengan rasio RIS:CPZ (100 mg:0,8 mg) dan CLZ:CPZ (1,2 mg:1 mg) menjadi 2 kategori “ < 550 mg/hari dan ≥ 550 mg/hari”.¹⁹ Pola kombinasi obat lain yang digunakan bersama terapi kombinasi risperidon dan klozapin dibagi menjadi kategori “menggunakan” dan kategori “tidak menggunakan”.²⁰ Karakteristik pengobatan lainnya meliputi jenis obat lain yang digunakan sebagai kombinasi terapi dan jenis antipsikotik terakhir yang digunakan.

Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini adalah kuesioner terstruktur *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) dan

Brief Food Frequency Questionnaire (BBFQ) sebagai instrumen pengumpulan data yang sudah tercatat di rekam medis pasien dan telah divalidasi di beberapa negara serta penelitian sebelumnya pada pasien skizofrenia.^{21,22}

Pengukuran *outcome* durasi terapi dengan peningkatan BMI, tekanan darah sistolik dan tekanan darah diastolik

Data pengukuran BMI, tekanan darah sistolik, dan tekanan darah diastolik dicatat pada saat pertama hospitalisasi sampai dengan pasien keluar rumah sakit (KRS) terhitung lama perawatan minimal 1 bulan sesuai dengan penelitian Honor *et al.* sebagai data *baseline*.¹⁶ Pasien dilakukan *follow up* selama perawatan dan data diukur kembali setelah pasien melakukan konsultasi rawat jalan sebagai data akhir dengan nilai rata-rata. Hubungan antara durasi terapi kombinasi risperidon dan klozapin dengan peningkatan BMI, tekanan darah sistolik, dan tekanan darah diastolik dinilai berdasarkan *cut-off points National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults Treatment Panel III* (NCEP ATP III) dengan modifikasi kriteria BMI sesuai populasi Asia Tenggara.²³ Dikatakan meningkat signifikan secara klinik apabila nilai BMI setelah terapi adalah > 25 kg/m², tekanan darah sistolik ≥ 130 mmHg, dan tekanan darah diastolik ≥ 85 mmHg.²⁴

Analisis data

Analisis univariat digunakan pada penelitian ini untuk menjelaskan dan mendeskripsikan karakteristik sosiodemografi, klinik, serta pengobatan. *Outcome* yang berupa hubungan antara durasi terapi dengan peningkatan BMI, tekanan darah sistolik, dan tekanan darah diastolik dianalisis dengan menggunakan uji *General Linier Model*.

Faktor lain yang diduga dapat memengaruhi *outcome* seperti usia, jenis kelamin, status merokok, dosis obat, pola kombinasi obat

lain, *intake* kalori, dan aktivitas fisik dianalisis dengan menggunakan uji *Chi-Square*, dengan cara menghitung nilai selisih (*delta*) antara *baseline* (BMI, tekanan darah sistolik dan tekanan darah diastolik)– sesudah pemberian terapi, dan hasilnya dikategorikan menjadi 2, yaitu “meningkat” jika nilai selisih <0 dan “tidak meningkat” jika nilai selisih ≥ 0 . Seluruh analisis dilakukan dengan bantuan program IBM SPSS *Statistic* 24.0.

Hasil

Karakteristik sosiodemografi dan klinik
Kelompok subjek yang menerima kombinasi terapi risperidon dan klozapin dapat dilihat pada Tabel 1. Subjek pria di kedua kelompok durasi terapi <8 minggu dan ≥ 8 minggu memiliki persentase lebih tinggi dibanding wanita (87,5% dan 72,7% berturut-turut). Pada variabel usia, subjek usia <40 tahun dengan durasi terapi <8 minggu (82,1%) lebih banyak dibandingkan usia ≥ 40 tahun (80,0%). Lebih dari 80% subjek merupakan perokok, dan sebagian besar pasien (75%) berstatus bekerja. Pada variabel aktivitas fisik kedua kelompok subjek, terhitung total aktivitas harian dalam 1 minggu adalah >600 MET-menit/minggu yang tergolong aktivitas sedang hingga berat, namun pada variabel pola konsumsi makan, diketahui asupan kalori pada dua kelompok subjek melebihi total *intake* kalori/hari. Hasil lainnya yang didasarkan data diagnosis pasien menunjukkan bahwa jenis skizofrenia tak terinci memiliki frekuensi paling tinggi yaitu 79,3%. Durasi sakit atau lama pasien menderita skizofrenia rata-rata $2\pm 1,85$ tahun dan riwayat hospitalisasi atau jumlah rawat inap rata-rata $2,63\pm 1,1$ kali.

Karakteristik pengobatan

Berdasarkan karakteristik pengobatan, dosis terapi kombinasi risperidon dan klozapin yang dihitung berdasarkan ekuivalensi dosis klorpromazin/hari adalah $544,43\pm 72,90$ mg/

hari dan $555,09\pm 81,40$ mg/hari. Subjek yang mendapat dosis <550 mg/hari yakni sebanyak 84,3%. Ditinjau dari jenis antipsikotik terakhir yang digunakan pasien, klozapin merupakan antipsikotik monoterapi yang paling banyak digunakan (77,8%). Adapun persentase dari kombinasi dual antipsikotik yaitu haloperidol (HPD)/klozapin 85,7%, CPZ/HPD 100%, trifluoperazin (TFZ)/klozapin 66,7% dan kombinasi lebih dari 2 antipsikotik yaitu CPZ /TFZ/HPD 100%.

Selain penggunaan antipsikotik, subjek juga mendapatkan terapi kombinasi obat lain yang termasuk golongan antidepresan dan *mood stabilizer* seperti Sitalopram 10 mg, Fluoxetin 10 mg, Fluoxetin 20 mg, Diazepam 10 mg dan Asam Valproat 500 mg. Frekuensi subjek yang menggunakan terapi kombinasi obat lain adalah 78,9% dan 21,1%.

Analisis hubungan durasi kombinasi terapi risperidon dan klozapin dengan peningkatan BMI, tekanan darah sistolik, dan tekanan darah diastolik

Berdasarkan hasil analisis statistik dengan uji *independent t-test* antara kedua kelompok subjek setelah diberikan kombinasi terapi risperidon dan klozapin minimal 1 bulan sampai dengan KRS, tidak terdapat perbedaan proporsi ($p>0,05$) pada nilai rata-rata BMI, tekanan darah sistolik, dan tekanan darah diastolik. Oleh sebab itu, dapat disimpulkan bahwa data *baseline* homogen.

Pada Tabel 2, hasil uji *General Linear Model* pada kelompok subjek ≥ 8 minggu memiliki hubungan yang bermakna antara variabel durasi kombinasi terapi risperidon dan klozapin dengan variabel BMI pada saat pertama hospitalisasi dan saat rawat jalan setelah hospitalisasi yaitu $22,41\pm 2,98$ kg/m² dan $25,2\pm 6,80$ kg/m² ($p=0,023$, $-2,75$ ($-5,12$ – $(-0,39)$)), namun tidak terlihat hubungan yang bermakna pada variabel tekanan darah sistolik $117\pm 15,42$ mmHg dan $118\pm 15,42$ mmHg ($p=0,797$, 95%CI $-1,07$ ($-9,41$ – $7,26$)) serta

Tabel 1 Karakteristik Sosiodemografi, Klinik, dan Pengobatan Pasien Skizofrenia dengan Terapi Kombinasi Risperidon dan Klozapin

Karakteristik	Kategori/Keterangan	Kelompok Durasi Terapi		Nilai-p
		<8 Minggu N=48	≥8 Minggu N=11	
Sosio-Demografi dan Klinik				
Jenis kelamin	Pria	42 (87,5%)	8 (72,7%)	0,214 ^a
	Wanita	6 (12,5%)	3 (27,3%)	
Usia	Rata-rata±SD (tahun)	34,75±8,03	31,54±10,7	0,092 ^b
	<40 tahun	32 (82,1%)	7 (17,9%)	
	≥40 tahun	16 (80,0%)	4 (20,0%)	
Status merokok	Tidak merokok	12 (66,7%)	6 (33,3%)	0,120 ^a
	Merokok	36 (87,8%)	5 (12,2%)	
Status pekerjaan	Bekerja	27 (75,0%)	9 (25,0%)	-
	Tidak bekerja	21 (91,3%)	2 (8,7%)	
Tingkat pendidikan	Tidak sekolah	4 (66,7%)	2 (33,3%)	-
	Sekolah	44 (83,0%)	9 (17,0%)	
Durasi sakit	Rata-rata (tahun)	2±1,85	3,5±3,72	0,073 ^b
Riwayat hospitalisasi	Rata-rata (kali)	2,2±1,51	2,63±1,1	0,934 ^b
Diagnosis	Skizofrenia paranoid	11 (78,6%)	3 (21,4%)	-
	Skizofrenia katatonik	12 (92,3%)	1 (7,7%)	
	Skizofrenia tidak terinci	23 (79,3%)	6 (20,7%)	
	Skizofrenia residual	2 (66,7%)	1 (33,3%)	
Pola konsumsi makanan	Rata-rata (kcal/hari)	1.694,97±201,68	1.757±268,86	0,215 ^b
Aktivitas fisik	Rata-rata (MET-menit/minggu)	682,18±587,18	979,09±363,53	0,758 ^b
Body mass index (BMI)	Rata-rata (kg/m ²)	21,87±2,7	22,95±4,83	0,093 ^b
Tekanan darah sistolik	Rata-rata (mmHg)	115±11,75	119±8,68	0,092 ^b
Tekanan darah diastolik	Rata-rata (mmHg)	74±9,23	75±6,80	0,130 ^b
Pengobatan				
Dosis obat (ekuivalen)	Rata-rata (mg/hari)	544,43±72,90	555,09±81,40	0,676 ^b
Dosis CPZ/hari	<550 mg/hari	43 (84,3%)	8 (15,7%)	-
	≥550 mg/hari	5 (62,5%)	3 (37,5%)	
Jenis antipsikotik terakhir yang digunakan	TFZ	2 (66,7%)	1 (33,3%)	-
	Klozapin	21 (77,8%)	6 (22,2%)	
	HPD/Klozapin	6 (85,7%)	1 (14,3%)	
	CPZ/HPD	5 (100,0%)	-	
	TFZ/Klozapin	2 (66,7%)	1 (33,3%)	
	CPZ/TFZ/HPD	1 (100,0%)	-	
Pola kombinasi obat lain	Tidak menggunakan	33 (82,5%)	7 (17,5%)	0,734 ^a
	Menggunakan	15 (78,9%)	4 (21,1%)	
Jenis obat lain yang digunakan sebagai kombinasi terapi	Sitalopram 10 mg	-	1 (100,0%)	-
	Fluoxetin 10 mg	3 (100,0%)	-	
	Fluoxetin 20 mg	4 (80,0%)	1 (20,0%)	
	Diazepam 10 mg	1 (100,0%)	-	
	Asam valproat 500 mg	8 (80,0%)	2 (20,0%)	

Keterangan: Karakteristik dianalisis menggunakan 2 uji statistik: ^aUji *Chi-Square* dan ^bUji *Independent t-test*. TFZ: trifluoperazin, HPD: haloperidol, CPZ: klorpromazin. Data pengukuran *body mass index* (BMI), tekanan darah sistolik, dan tekanan darah diastolik merupakan pengukuran sebelum diberikan kombinasi terapi risperidon dan klozapin.

Tabel 2 Hubungan Durasi Kombinasi Terapi Risperidon dan Klozapin terhadap Peningkatan *Body Mass Index*, Tekanan Darah Sistolik, dan Tekanan Darah Diastolik

Kelompok	Variabel	Kelompok Durasi Terapi		95% <i>Confident Interval</i>	Nilai-p
		<8 Minggu (n=48)	≥8 Minggu (n=11)		
		Rata-Rata±SD	Rata-Rata±SD		
Saat hospitalisasi	<i>Body mass index</i> (kg/m ²)	21,87±2,98	22,95±4,83	-1,07 (-3,23-1,08)	0,322
	Tekanan darah sistolik (mmHg)	115,00±11,75	119,00±8,68	-4,09 (-11,64-3,45)	0,282
	Tekanan darah diastolik (mmHg)	74,00±9,23	75,00±36,00	-1,00 (-6,94-4,92)	0,734
Rawat jalan setelah hospitalisasi	<i>Body mass index</i> (kg/m ²)	22,41±2,98	25,16±6,80	-2,75 (-5,12-(-0,39))	0,023*
	Tekanan darah sistolik (mmHg)	117,00±11,73	118,00±15,42	-1,07 (-9,41-7,26)	0,797
	Tekanan darah diastolik (mmHg)	76,00±7,86	73,00±8,48	3,52 (-1,81-8,86)	0,192

Keterangan: Uji *General Linier Model* (GLM), *Signifikan

variabel tekanan darah diastolik $76 \pm 7,86$ mmHg vs $73 \pm 8,48$ mmHg ($p=0,192$, $95\%CI$ $3,52 (-1,81-8,86)$) antara kedua kelompok subjek. Hasil uji *Chi-Square* pada Tabel 3–5 menunjukkan bahwa faktor lain yang dapat memengaruhi *outcome*, seperti jenis kelamin, usia, status merokok, dosis obat/hari, pola kombinasi obat lain, *intake* kalori, serta aktivitas fisik, tidak menunjukkan hubungan bermakna antara variabel durasi terapi dengan proporsi delta BMI, tekanan darah sistolik, dan tekanan darah diastolik ($p>0,05$).

Penbahasan

Dari sebanyak 59 subjek penelitian yang berpartisipasi dalam penelitian ini, diperoleh demografi jenis kelamin pria lebih banyak dibandingkan wanita. Hal ini sejalan dengan teori yang dikemukakan Karabon *et al.* (2015) bahwa pasien skizofrenia pria memiliki onset kejadian skizofrenia lebih cepat 3–5 tahun (usia 21–25 tahun) jika dibandingkan wanita (usia 25–30 tahun).²⁴ Dalam penelitian lain, disebutkan bahwa hubungan antara metilasi DNA SNP rs 12619000 dan polimorfisme

TG-FB1 +869T/C dapat memengaruhi onset skizofrenia antara pasien jenis kelamin pria dan wanita.²⁵ Faktor lain yang menyebabkan pasien skizofrenia pria di fasilitas kesehatan lebih banyak adalah adanya kecenderungan perilaku negatif yang lebih tinggi dan lebih agresif pada pasien pria ketika mengalami psikosis.²⁶ Dalam penelitian ini, mayoritas pasien skizofrenia tidak memiliki pekerjaan, dengan jenjang pendidikan rata-rata sekolah dasar. Faktor sosial ekonomi dan keluarga juga berperan dalam etiologi skizofrenia.²⁷

Pada faktor usia, tidak terdapat hubungan bermakna dengan peningkatan BMI antara dua kelompok subjek. Hal ini tidak selaras dengan hasil penelitian Yeung *et al.* (2018) yang melaporkan adanya hubungan yang bermakna antara usia dengan peningkatan berat badan dan BMI pasien yang menggunakan antipsikotik atipikal ($p=0,0001$ dengan kekuatan korelasi $r=-0,5034$ dan $p=0,0067$ dengan kekuatan korelasi $r=-0,4560$, berturut-turut).²⁸ Hal ini kemungkinan dipengaruhi oleh perbedaan durasi terapi, total sampel yang digunakan, dan rentang usia subjek dalam penelitian.²⁹ Dalam penelitian ini, pasien usia ≥ 60 tahun

Tabel 3 Hubungan Faktor Lain Berdasarkan Proporsi Δ Body Mass Index Subjek dengan Kombinasi Terapi Risperidon dan Klozapin antara 2 Kelompok Durasi Terapi

Variabel	Kelompok Durasi Terapi <8 Minggu		Nilai-p	Kelompok Durasi Terapi \geq 8 Minggu		Nilai-p
	Meningkat (n=26)	Tidak Meningkat (n=22)		Meningkat (n=10)	Tidak Meningkat (n=1)	
Jenis Kelamin						
Pria	24 (92,3%)	18 (81,8%)	0,392 ^b	7 (70,0%)	1 (100,0%)	1,000 ^b
Wanita	2 (7,7%)	4 (18,22%)		3 (30,0%)	0 (0,0%)	
Usia						
<40 tahun	19 (73,1%)	13 (59,1%)	0,473 ^a	6 (60,0%)	1 (100,0%)	1,000 ^b
\geq 40 tahun	7 (26,9%)	9 (40,9%)		4 (40,0%)	0 (0,0%)	
Status Merokok						
Tidak merokok	5 (19,2%)	7 (31,8%)	0,341 ^a	6 (60,0%)	0 (0,0%)	0,455 ^b
Merokok	21 (80,8%)	15 (68,2%)		4 (40,0%)	1 (100,0%)	
Dosis Obat/Hari						
Dosis <550 mg/hari	23 (88,5%)	20 (90,9%)	1,000 ^a	7 (70,0%)	1 (100,0%)	1,000 ^b
Dosis \geq 550 mg/hari	3 (11,5%)	2 (9,1%)		3 (30,0%)	0 (0,0%)	
Pola Kombinasi Obat Lain						
Tidak menggunakan	21 (80,8%)	12 (54,5%)	0,101 ^a	6 (60,0%)	1 (100,0%)	1,000 ^b
Menggunakan	5 (19,2%)	10 (45,5%)		4 (40,0%)	0 (0,0%)	
Intake Kalori						
\leq kebutuhan kalori/hari (kcal)	14 (53,8%)	8 (36,4%)	0,357 ^a	4 (40,0%)	0 (0,0%)	1,000 ^b
> kebutuhan kalori/hari (kcal)	12 (46,2%)	14 (63,3%)		6 (60,0%)	1 (100,0%)	
Aktivitas Fisik						
<600 MET–menit/minggu	12 (46,2%)	13 (59,1%)	0,546 ^a	3 (30,0%)	1 (100,0%)	0,364 ^b
\geq 600 MET–menit/minggu	14 (53,8%)	9 (40,9%)		7 (70,0%)	0 (0,0%)	

Keterangan: ^aChi-Square, ^bFisher's exact test

tidak dilibatkan dalam dua kelompok subjek sebab angka prevalensi sindroma metabolik cukup tinggi pada usia tersebut, yakni OR 23,29 (95%CI 23,92–25,15).³⁰ Begitu pula pada faktor jenis kelamin, tidak ditemukan hubungan signifikan dengan peningkatan BMI antara dua kelompok. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian Marthoenis *et al.* (2015) bahwa tidak ditemukan perbedaan bermakna pada peningkatan BMI antara jenis kelamin pria dan wanita (23,4 \pm 5 vs 21,9 \pm 3 (p=0,08) pada penggunaan antipsikotik.³¹

Pada variabel status merokok, hasil yang ditemukan pada penelitian ini berkebalikan dengan hasil penelitian Maaroganye *et al.* (2013) yakni pasien psikiatri yang merokok berisiko OR 4,09 kali mengalami obesitas.³² Berdasarkan penelitian Sanlier *et al.* (2019),

pasien skizofrenia cenderung mengonsumsi karbohidrat harian yang lebih tinggi jika dibandingkan orang normal terutama pada pasien wanita 407,33 \pm 139,89 vs 206,3 \pm 7,68 (p=0,000) dan *physycal activity level* (PAL) lebih rendah (p=0,001). Namun di rumah sakit tempat penelitian dilakukan, hampir semua pasien memiliki aktivitas fisik \geq 600 METs–menit/minggu akibat adanya program peningkatan aktivitas fisik, yang pada pasien skizofrenia dapat menurunkan risiko sindroma metabolik.^{33,34}

Pemberian dosis *maintenance* klozapin 100 mg/hari dan risperidon 2–3 mg/hari atau setara 544,43 \pm 72,90 mg dan 555,09 \pm 81,40 mg klorpromazin untuk menghindari potensi neutropenia dan efek sedasi yang kuat.³⁵ Meski mekanisme aksi kedua obat memengaruhi

Tabel 4 Hubungan Faktor Lain Berdasarkan Proporsi Δ Tekanan Darah Sistolik Subjek dengan Kombinasi Terapi Risperidon dan Klozapin antara 2 Kelompok Durasi Terapi

Variabel	Kelompok Durasi Terapi <8 Minggu		Nilai-p	Kelompok Durasi Terapi \geq 8 Minggu		Nilai-p
	Meningkat (n= 21)	Tidak Meningkat (n = 27)		Meningkat (n=6)	Tidak Meningkat (n=5)	
Jenis Kelamin						
Pria	19 (90,5%)	23 (85,2%)	0,683 ^b	5 (83,3%)	3 (60,0%)	0,545 ^b
Wanita	2 (9,5%)	4 (14,8%)		1 (16,7%)	2 (40,0%)	
Usia						
<40 tahun	15 (71,4%)	17 (63,0%)	0,758 ^a	4 (66,7%)	3 (60,0%)	1,000 ^b
\geq 40 tahun	6 (28,6%)	10 (37,0%)		2 (33,3%)	2 (40,0%)	
Status Merokok						
Tidak merokok	5 (23,8%)	7 (25,9%)	1,000 ^a	2 (33,3%)	4 (80,0%)	0,242 ^b
Merokok	16 (76,2%)	20 (74,1%)		4 (66,7%)	1 (20,0%)	
Dosis Obat/Hari						
Dosis <550 mg/hari	20 (95,2%)	23 (85,2%)	0,369 ^b	4 (66,7%)	4 (80,0%)	1,000 ^b
Dosis \geq 550 mg/hari	1 (4,8%)	4 (14,85%)		2 (33,3%)	1 (20,0%)	
Pola Kombinasi Obat Lain						
Tidak menggunakan	16 (76,2%)	17 (63,0%)	0,366 ^a	4 (66,7%)	3 (60,0%)	1,000 ^b
Menggunakan	5 (23,8%)	10 (37,0%)		2 (33,3%)	2 (40,0%)	
Intake Kalori						
\leq kebutuhan kalori/hari (kcal)	8 (38,1%)	14 (51,9%)	0,511 ^a	3 (50,0%)	1 (20,0%)	0,545 ^b
> kebutuhan kalor/hari (kcal)	13 (61,9%)	13 (48,1%)		3 (50,0%)	4 (80,0%)	
Aktivitas Fisik						
<600 MET–menit/minggu	10 (47,6%)	15 (55,6%)	0,799 ^a	2 (33,3%)	2 (40,0%)	1,000 ^b
\geq 600 MET–menit/minggu	11 (54,2%)	12 (44,4%)		4 (66,7%)	3 (60,0%)	

Keterangan: ^aChi-Square, ^bFisher's exact test

reseptor alfa, tetapi secara spesifik berbeda karena klozapin memiliki mekanisme kuat sebagai antagonis alfa 2 dan memicu pelepasan norepinefrin berlebih pada celah sinap yang menyebabkan peningkatan tekanan darah atau yang biasa disebut pseudoparkinsonisme, sedangkan risperidon menghambat kuat di alfa 1 reseptor yang menyebabkan vasodilatasi.³⁶ Efek peningkatan tekanan darah setelah pasien diberikan terapi kombinasi risperidon dan klozapin tidak terjadi dapat disebabkan oleh durasi terapi yang terlalu singkat, profil farmakokinetik, dan adanya efek sinergisme farmakologi.^{37,38} Mekanisme peningkatan berat badan sangat berpengaruh pada patogenesis sindroma metabolik, secara tidak langsung hambatan pada reseptor neurobiologi di otak mampu meningkatkan rasa lapar.³⁹ Kombinasi

risperidon dan klozapin memiliki efek mutatif terhadap reseptor serotonin (5HT_{2C}) dan LEP-2548 A/G yang menyebabkan peningkatan berat badan dalam waktu 6–16 minggu.^{40,41} Berdasarkan diskusi dengan klinik di rumah sakit, terdapat beberapa pasien yang memiliki pola makan tidak terkontrol (*snacking*) yang melebihi konsumsi kalori/hari, terutama pada saat pasien menjalani perawatan di rumah atau pada saat pasien dirujuk kembali ke panti sosial. Efek kombinasi antipsikotik atipikal juga menurunkan sensitivitas insulin (*independent weight gain*) dan menurunkan kadar hormon adiponektin sebagai regulator homeostasis lipid plasma dalam waktu 4–14 minggu.⁴² Hormon adiponektin diketahui dapat meningkatkan metabolisme trigliserida dan meningkatkan sintesis HDL-C.⁴³ Nampaknya,

Tabel 5 Hubungan Faktor Lain Berdasarkan Proporsi Δ Tekanan Darah Diastolik Subjek dengan Kombinasi Terapi Risperidon dan Klozapin antara 2 Kelompok Durasi Terapi

Variabel	Kelompok Durasi Terapi <8 Minggu		Nilai-p	Kelompok Durasi Terapi \geq 8 Minggu		Nilai-p
	Meningkat (n= 22)	Tidak Meningkat (n = 26)		Meningkat (n= 4)	Tidak Meningkat (n = 7)	
Jenis Kelamin						
Pria	19 (86,4%)	23 (88,5%)	1,000 ^b	3 (75,0%)	5 (71,4%)	1,000 ^b
Wanita	3 (13,6%)	3 (11,5%)		1 (25,0%)	2 (28,6%)	
Usia						
<40 tahun	14 (63,6%)	18 (69,2%)	0,918 ^a	2 (50,0%)	5 (71,4%)	0,576 ^b
\geq 40 tahun	8 (36,4%)	8 (30,8%)		2 (50,0%)	2 (28,6%)	
Status Merokok						
Tidak merokok	6 (27,3%)	6 (23,1%)	1,000 ^a	2 (50,0%)	4 (57,1%)	1,000 ^b
Merokok	16 (72,7%)	20 (76,9%)		2 (50,0%)	3 (42,9%)	
Dosis Obat/Hari						
Dosis <550 mg/hari	21 (95,5%)	22 (84,6%)	0,357 ^b	3 (75,0%)	5 (71,4%)	1,000 ^b
Dosis \geq 550 mg/hari	1 (4,5%)	4 (15,4%)		1 (25,0%)	2 (28,6%)	
Pola Kombinasi Obat Lain						
Tidak menggunakan	15 (68,2%)	18 (69,2%)	1,000 ^a	2 (50,0%)	5 (71,4%)	0,576 ^b
Menggunakan	7 (31,8%)	8 (30,8%)		2 (50,0%)	2 (28,6%)	
Intake Kalori						
\leq kebutuhan kalori/hari (kcal)	11 (50,0%)	11 (42,3%)	0,809 ^a	0 (0,0%)	4 (57,1%)	0,194 ^b
$>$ kebutuhan kalor/hari (kcal)	11 (50,0%)	15 (57,7%)		4 (100,0%)	3 (42,9%)	
Aktivitas Fisik						
<600 MET–menit/minggu	12 (54,5%)	13 (50,0%)	0,981 ^a	2 (50%)	2 (28,6%)	0,576 ^b
\geq 600 MET–menit/minggu	10 (45,5%)	13 (50,0%)		2 (50%)	5 (71,4%)	

Keterangan: ^aChi-Square, ^bFisher's exact test

co-terapi bersamaan D2-antagonis dan co-terapi parsial D2-agonis tidak memiliki efek signifikan terhadap peningkatan tekanan darah dengan nilai RR 0,975 (95%CI 0,319–2,984, p=0,965).⁴⁴

Adanya hubungan bermakna secara klinik antara ADR dan peningkatan BMI akibat pemberian kombinasi terapi risperidon dan klozapin dengan durasi terapi \geq 8 minggu diharapkan dapat menjadi pertimbangan bagi para klinisi mengenai manfaat dan risikonya dalam tata laksana pasien skizofrenia terutama polifarmasi antipsikotik. Sangat disarankan untuk melakukan *monitoring* rutin seperti pemeriksaan darah lengkap, profil lipid, gula darah puasa, pengukuran lingkaran pinggang, dan BMI selama 2 bulan setelah terapi sebagai *early warning* sindroma metabolik. Selain

itu, diperlukan kontribusi dan peran apoteker dalam memberikan edukasi terhadap pasien dan/atau keluarga terhadap kepatuhan minum obat untuk mengurangi efek desensitisasi obat akibat kurang patuhnya terhadap regimen terapi yang diberikan.⁴⁵

Kelemahan penelitian ini yaitu kurangnya jumlah subjek yang selain disebabkan oleh keterbatasan waktu penelitian, juga disebabkan faktor lainnya seperti kelompok kontrol yang tidak dilibatkan sebagai komparasi. Variabel lain seperti pemeriksaan trigliserida, HDL-*cholesterol*, dan LDL-*cholesterol* juga tidak dianalisis pada penelitian ini, dan tidak semua golongan antipsikotik atipikal yang digunakan di rumah sakit diteliti hubungannya dengan peningkatan BMI, tekanan darah sistolik dan tekanan darah diastolik.

Simpulan

Kombinasi terapi risperidon dan klorazepin menunjukkan terdapat hubungan bermakna secara klinik terhadap peningkatan *body mass index* antara sesudah diberikan terapi dibandingkan sebelum pemberian kombinasi terapi pada kelompok durasi terapi ≥ 8 minggu, namun tidak ada hubungan bermakna secara klinik terhadap peningkatan tekanan darah sistolik dan diastolik kedua kelompok durasi terapi antara sebelum dan sesudah terapi.

Pendanaan

Penelitian ini sebagian didanai oleh Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat (LPPM) Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta.

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Perhimpunan Dokter Spesialis Kedokteran Jiwa Indonesia. Konsensus penatalaksanaan gangguan skizofrenia; 2011.
2. Kaplan H, Saddock B. Schizophrenia spectrum and other psychotic disorders. In: Synopsi psychiatry 9th ed. New York: William and Wilkin's; 2015.
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Profil kesehatan Republik Indonesia 2018. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2019.
4. Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Readler T, Teehan M. Guidelines for the pharmacotherapy of schizophrenia in adults. *Can J Psychiatry*. 2017;62(9):604–16. doi: 10.1177/0706743717720448
5. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. Washington: American Psychiatric Association; 2010.
6. Abejuela HR, David O. The psychopharmacology algorithm project at The Harvard South Shore Program: An algorithm for generalized anxiety disorder. *Harv Rev Psychiatry*. 2016;24(4):243–56. doi: 10.1097/HRP.000000000000098
7. Yang SY, Chen LY, Najooan E, Kallivayalil RA, Viboonma K, Jamaluddin R, et al. Polypharmacy and psychotropic drug loading in patients with schizophrenia in Asian countries: Fourth survey of Research on Asian Prescription Patterns on antipsychotics. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;72(8):572–9. doi: 10.1111/pcn.12676
8. Ih H, Putri RA, Untari EK. Perbedaan jenis terapi antipsikotik terhadap lama rawat inap pasien skizofrenia fase akut di RSJD Sungai Bangkong Pontianak. *Indones J Clin Pharm*. 2016;5(2):115–22. doi: 10.15416/ijcp.2016.5.2.115
9. Purwandityo AG, Febrianti Y, Sari CP, Ningrum VDA, Sugiyarto OP. Pengaruh antipsikotik terhadap penurunan skor the positive and negative syndrome scale-excited component. *Indones J Clin Pharm*. 2018;7(1): 19–29. doi: 10.15416/ijcp.2018.7.1.19
10. Fahrul, Mukaddas A, Faustine I. Rasionalitas penggunaan antipsikotik pada pasien skizofrenia di Instalasi Rawat Inap Jiwa RSD Madani Provinsi Sulawesi Tengah periode Januari-April 2014. *Nat Sci: J Sci Tech*. 2014;3(2):18–29.
11. Mayangsari DR. Evaluasi adverse event dan penatalaksanaannya dalam penggunaan antipsikotik pada penderita skizofrenia di RSJ Prof. Dr. Soerojo Magelang dan RSJD Dr. Amino Gondohutomo Provinsi Jawa Tengah Periode Januari-Juni 2015 (tesis). Yogyakarta: Universitas Gajah

- Mada; 2016.
12. Hirsch L, Yang J, Bresee L, Jette N, Patten S, Pringsheim T. Second-generation antipsychotics and metabolic side effects: A systematic review of population-based studies. *Drug Saf.* 2017;40(9):771–81. doi: 10.1007/s40264-017-0543-0
 13. Krakowski M, Czobor P, Citrome L. Weight gain, metabolic parameters, and the impact of race in aggressive inpatients randomized to double-blind clozapin, olanzapin or haloperidol. *Schizophr Res.* 2009;110(1–3):95–102. doi: 10.1016/j.schres.2009.02.006
 14. Zeier K, Connell R, Resch W, Thomas CJ. Recommendations for lab monitoring of atypical antipsychotics. *Curr Psychiatr.* 2013;12(9):51–4.
 15. Dahlan MS. Besar sampel dan cara pengambilan sampel dalam penelitian kedokteran dan kesehatan (edisi 3). Jakarta: Salemba Medika; 2013.
 16. Honor W, Thornton AE, Chen EYH, Chan RCK, Wong JOY, Bergmann A, et al. Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. *N Engl J Med.* 2009;354(5):472–82. doi: 10.1056/NEJMoa053222
 17. Wulandari H. Perbandingan metode brief food frequency questionnaire dan food record untuk penilaian konsumsi energi dan protein pada pasien ginjal kronik dengan hemodialisis di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta (tesis). Yogyakarta: Universitas Gajah Mada; 2016.
 18. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(8):1381–95. doi: 10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB
 19. Cuberto G. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids, 1st edition. Washington: The National Academies Press; 2002.
 20. Leucht S, Samara M, Heres S, Patel MX, Woods SW, Davis JM. Dose equivalents for second-generation antipsychotics: The minimum effective dose method. *Schizophr Bull.* 2014;40(2):314–26. doi: 10.1093/schbul/sbu001
 21. Choong E, Bondolfi G, Etter M, Jermann F, Aubry JM, Bartolomei J, et al. Psychotropic drug-induced weight gain and other metabolic complications in a Swiss psychiatric population. *J Psychiatr Res.* 2012;46(4):540–8. doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.01.014
 22. Nuttall FQ. Body mass index, obesity, BMI, and health: A critical review. *Nutr Today.* 2015;50(3):117–28. doi: 10.1097/NT.0000000000000092
 23. Rezaianzadeh, A, Namayandeh SM, Sadr SM. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III versus International Diabetic Federation definition of metabolic syndrome, which one is associated with diabetes mellitus and coronary artery disease? *Int J Prev Med.* 2012;3(8):552–8.
 24. Frydecka D, Misiak B, Pawlak-Adamska E, Karabon L, Tomkiewicz A, Sedlaczek P, et al. Sex differences in TGFB- β signaling with respect to age of onset and cognitive functioning in schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:575–84. doi: 10.2147/NDT.S74672
 25. Fatemi A, Zai C, De Luca V. Early onset schizophrenia: Gender analysis of genome-wide potential methylation. *Clin Chim Acta.* 2015;20(449):63–7. doi: 10.1016/j.cca.2015.03.032
 26. Falkenburg J, Tracy DK. Sex and schizophrenia: A review of gender differences. *Psychosis.* 2014;6(1):61–9. doi: 10.1080/17522439.2012.733405
 27. Lee CT, Hsiao CY, Lee JF, Chen YC, Nfor, ON, Huang JY, et al. Relationship between

- schizophrenia and low-income based on age and sex: Results from a nation-wide population-based longitudinal study. *Neuropsychiatry*. 2018;8(3):1000–6. doi: 10.4172/Neuropsychiatry.1000426
28. Yeung EYH, Buhagiar K. Correlation of age and metabolic adverse effects of antipsychotics. *Clin Drug Investig*. 2018; 38(4):381–4. doi: 10.1007/s40261-017-0607-z
29. Yeung EYH, Chun S, Douglass A, Lau TE. Effect of atypical antipsychotics on body weight in geriatric psychiatric inpatients. *SAGE Open Medicine*. 2017; 5:2050312117708711. doi: 10.1177/2050312117708711
30. Herningtyas EH, Ng TS. Prevalence and distribution of metabolic syndrome and its components among provinces and ethnic groups in Indonesia. *BMC Public Health*. 2019;19(1):377. doi: 10.1186/s12889-019-6711-7
31. Marthoenis M, Aichberger MC, Puteh I, Syahrial, Schouler-Ocak M. Metabolic syndrome among psychiatric inpatients with schizophrenia in Indonesia. *Asian J Psychiatr*. 2015;15:10-4. doi: 10.1016/j.ajp.2015.04.004
32. Maaroganye K, Mohapi M, Krüger C, Rheeder P, et.al. The prevalence of metabolic syndrome and its associated factors in long-term patients in a specialist psychiatric hospital in South Africa. *Afr J Psychiatry*. 2013;16(6):414–23. doi: 10.4314/ajpsy.v16i6.53
33. Şanlıer N, Ayyıldız F, Urhan M, Toka O. The evaluation on metabolic syndrome and nutrition in patients with schizophrenia. *Prog Nutr*. 2019;21(1–S):210-9. doi: 10.23751/pn.v21i1-S.5938
34. Papanastasiou E. The prevalence and mechanisms of metabolic syndrome in schizophrenia: A review. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2013;3(1):33–51. doi: 10.1177/2045125312464385
35. Lobos CA, Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(11):CD006633. doi: 10.1002/14651858.CD006633.pub2
36. Grover S, Sahoo S, Mahajan S. Clozapine-induced hypertension: A case report and review of literature. *Case Reports Ind Psychiatry J*. 2017;26(1):103–5. doi: 10.4103/ipj.ipj_9_16.
37. Alves BB, Oliveira GdP, Neto MGM, Fiorilli RB, Cestário EdES. Use of atypical antipsychotics and risk of hypertension: A case report and review literature. *SAGE Open Med Case Rep*. 2019;7:2050313X19841825. doi: 10.1177/2050313X19841825
38. Khasawneh FT, Shankar GS. Minimizing cardiovascular adverse effects of atypical antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *Cardiol Res Pract*. 2014; 2014:273060. doi: 10.1155/2014/273060
39. Chen J, Huang XF, Shao R, Chen C, Deng C. Molecular mechanisms of antipsychotic drug-induced diabetes. *Front Neurosci*. 2017;11:643. doi: 10.3389/fnins.2017.00643
40. Panariello F, Perruolo G, Cassese A, Giacco F, Botta G, et al. Clozapine impairs insulin action by up-regulating Akt phosphorylation and Pcd/Pea-15 protein abundance. *J Cell Physiol*. 2012; 227(4):1485–92. doi: 10.1002/jcp.22864
41. Bak M, Fransen A, Janssen J, Janssen J, van Os J, Drukker M. Almost all antipsychotics result in weight gain: A meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(4):e94112. doi: 10.1371/journal.pone.0094112
42. 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*. 2015;6(1):17–22. doi: 10.4103/3/09

- 76-3147.143182
43. Delacrétaz A, Vandenberghe F, Gholam-Rezaee M, Morgui NS, Glatard A, Thonney J, et.al. Early changes of blood lipid levels during psychotropic drug treatment as predictors of long-term lipid changes and of new onset dyslipidemia. *J Clin Lipidol*. 2018;12(1):219–29. doi: 10.1016/j.jacl.2017.10.002
44. Tao C, Sifuentes A, Holland LW. Regulation of glucose and lipid homeostasis by adiponectin: Effects on hepatocytes, pancreatic β cells and adipocytes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014; 28(1):43–58. doi: 10.1016/j.beem.2013.11.003
45. Galling B, Roldán A, Hagi K, Rietschel L, Walyzada F, Zheng W, et. al. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: Systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *World Psychiatry*. 2017;16(1): 77–89. doi: 10.1002/wps.20387

HASIL CEK_Adverse Event

ORIGINALITY REPORT

16%

SIMILARITY INDEX

17%

INTERNET SOURCES

3%

PUBLICATIONS

3%

STUDENT PAPERS

MATCH ALL SOURCES (ONLY SELECTED SOURCE PRINTED)

8%

★ www.scilit.net

Internet Source

Exclude quotes On

Exclude matches < 1%

Exclude bibliography On