

PERBEDAAN KEEFEKTIFAN ANTARA CLOZAPINE(CLORILEX)DENGAN ELECTRO CONVULSIVE THERAPY(ECT)DALAM PENATALAKSANAAN SKIZOFRENIA RESISTEN OBAT DI RUMAH SAKIT JIWA DAERAH SURAKARTA

Oleh:

H.M. Fanani

Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta

ABSTRACT

Background: Schizophrenia is chronic and relapse psychotic disorders. Its prevalence is 1-3% based on report from a lot of Country. In general, 10 until 60% schizophrenia patient have poor response although using second generation antipsychotic agent. Early identification treatment-resistant schizophrenia very important to give specific treatment from beginning and developed clinical decrease can be reduced. Studies show that clozapine is best agent for treatment-resistant schizophrenia with response about 50% but there is no study that compare to electro convulsive therapy.

Objective: To assess the effectiveness of Clozapine (Clorilex) on the intensity of symptom in patients with treatment-resistant schizophrenia.

Methods: This randomized experimental research design was used in pretest-post-test control group design. The subjects were all patients with symptoms of treatment-resistant schizophrenia, who underwent therapy in the Surakarta Mental Hospital and meet the study inclusion criteria. Sampling was by consecutive sampling. Research instruments were the PANSS to measure the degree of symptom. The collected data were processed and analyzed using SPSS version 17.0. Chi square test and t test, the significance of variables relations with significance level 5%.

Results: There was significant difference between the Clozapine group compared with the electro convulsive therapy group ($t= 4,250$; $p= 0,00$).

Conclusion: Clozapine (Clorilex) more effective than ECT for resistant schizophreniatreatment.

Keywords: Schizophrenia, Clozapine, ECT

PENDAHULUAN

Skizofrenia merupakan gangguan jiwa berat dengan tanda dan gejala yang beraneka ragam, baik dalam derajat maupun jenisnya dan seringkali ditandai suatu perjalanan kronik dan berulang. Menurut penelitian di berbagai negara, prevalensinya pada populasi umum berkisar 1% - 3% (Canavan J, 2000; Kaplan dan Sadock, 2007). Di Indonesia jumlah pasien gangguan jiwa berat sudah cukup memprihatinkan, yakni mencapai 6 juta orang atau sekitar 2,5% dari jumlah total penduduk (Henlia, 2007).

Obat-obat antipsikotik dipertimbangkan sebagai *first-line therapy* pada skizofrenia. Obat antipsikotik digunakan untuk mengatasi halusinasi, waham ataupun gangguan pikir yang berhubungan dengan penyakit. Meskipun obat antipsikotika merupakan pilihan utama dalam mengobati pasien skizofrenia, tetapi hanya 50% pasien yang mendapat sedikit keuntungan dari terapi obat antipsikotik generasi pertama. Lebih lanjut, pasien skizofrenia yang pada awalnya berespon dengan obat antipsikotik generasi pertama pada fase akut, 78% mengalami kekambuhan selama 2 sampai 12 tahun pemantauan walaupun tetap menerima obat yang sama. Respon yang lebih baik diperoleh dari obat antipsikotik generasi kedua. Di antara obat antipsikotik generasi kedua, clozapine adalah obat terbaik untuk pasien skizofrenia yang resisten pengobatan dengan angka respon sekitar 50% (Chanpattana, 2007).

Dengan pengobatan clozapine dalam penatalaksanaan skizofrenia resistensi obat, diharapkan terdapat perbaikan gejala pada penderita skizofrenia resistensi obat. Dengan perbaikan dari gejala-gejala skizofrenia tersebut, sehingga kualitas hidup penderita akan menjadi meningkat juga.

MATERI DAN METODA

Skizofrenia

Kriteria diagnosis skizofrenia berdasarkan ICD-10 adalah sebagai berikut (Barbato, 1998) : harus ada sedikitnya satu gejala berikut ini yang amat jelas sebagai kelompok (a) sampai (d) atau setidaknya dua gejala dari kelompok (e) sampai (i) dan harus jelas ada untuk sebagian besar waktu selama periode 1 bulan atau lebih.

a). "*thought echo*" = isi pikiran dirinya sendiri yang berulang atau bergema dalam kepalanya (tidak keras), dan isi pikiran ulangan, walaupun isinya sama, namun kualitasnya berbeda ; atau "*thought insertion or withdrawal*" = isi yang asing dari luar masuk ke dalam pikirannya (*insertion*) atau isi pikirannya diambil keluar oleh sesuatu dari luar dirinya (*withdrawal*); dan "*thought broadcasting*" = isi pikirannya tersiar keluar sehingga orang lain atau umum mengetahuinya;

b). "*delusion of control*" = waham tentang dirinya dikendalikan oleh suatu kekuatan tertentu dari luar; atau "*delusion of passivity*" = waham tentang dirinya tidak berdaya dan pasrah terhadap suatu kekuatan dari luar; (tentang "dirinya" = secara jelas merujuk kepergerakan tubuh / anggota gerak atau ke pikiran, tindakan, atau penginderaan khusus); "*delusional perception*" =

pengalaman indrawi yang tidak wajar, yang bermakna sangat khas bagi dirinya, biasanya bersifat mistik atau mukjizat;

c). Halusinasi auditorik. Suara halusinasi yang berkomentar secara terus menerus terhadap perilaku pasien, atau mendiskusikan perihal pasien di antara mereka sendiri (diantara berbagai suara yang berbicara), atau jenis suara halusinasi lain yang berasal dari salahsatu bagian tubuh.

d). Waham-waham menetap jenis lainnya. Waham yang menurut budaya setempat dianggap tidak wajar dan sesuatu yang mustahil, misalnya perihal keyakinan agama atau politik tertentu, atau kekuatan dan kemampuan di atas manusia biasa (misalnya mampu mengendalikan cuaca, atau berkomunikasi dengan makhluk asing dan dunia lain)

e). Halusinasi yang menetap dari panca-indra apa saja, apabila disertai baik oleh waham yang mengambang maupun yang setengah berbentuk tanpa kandungan afektif yang jelas, ataupun disertai oleh ide-ide berlebihan (*over-valued ideas*) yang menetap, atau apabila terjadi setiap hari selama berminggu minggu atau berbulan-bulan terus menerus.

f). Arus pikiran yang sosial dan menurunnya kinerja sosial; tetapi harus jelas bahwa semua hal tersebut tidak disebabkan oleh depresi atau medikasi neuroleptika.

i). Adanya suatu perubahan yang konsisten dan bermakna dalam keseluruhan kualitas kehidupan (*overall quality*) dan beberapa aspek perilaku pribadi (*personal behavior*), bermanifestasi sebagai hilangnya minat, hidup tak bertujuan, tidak berbuat sesuatu, sikap larut dalam diri sendiri (*self-absorbed attitude*), dan penarikan diri secara sosial.

Penatalaksanaan

Obat-obat yang digunakan untuk mengobati skizofrenia disebut antipsikotik karena mereka membantu mengendalikan halusinasi, waham, dan masalah-masalah pikiran yang terkait dengan penyakit. Pasien mungkin perlu mencoba beberapa obat antipsikotik yang berbeda sebelum mereka menemukan obat yang sesuai, atau kombinasi obat-obatan, yang bekerja untuk mereka. Ketika obat antipsikotik pertama diperkenalkan 50 tahun yang lalu, ini mewakili pengobatan pertama yang efektif untuk skizofrenia. Pilihan luas pengobatan telah meningkatkan kesempatan pasien untuk pemulihan (Frances, *et al.*, 1996).

Obat antipsikotik di kelompokkan menjadi dua bagian yaitu anti psikotik generasi pertama (APG I) atau antipsikotik tipikal dan anti psikotik generasi ke dua (APG II) atau antipsikotik atipikal. APG I bekerja dengan memblokir reseptor D2 di mesolimbik, mesokortikal,

nigostriatal dan tuberoinfundibular sehingga dengan cepat menurunkan gejala positif tetapi pemakaian lama dapat memberikan efek samping berupa: gangguan ekstrapiramidal, *tardive dyskinesia*, peningkatan kadar prolaktin yang akan menyebabkan disfungsi seksual/peningkatan berat badan dan memperberat gejala negatif maupun kognitif.

APG I dapat dibagi lagi menjadi potensi tinggi bila dosis yang digunakan kurang atau sama dengan 10 mg di antaranya adalah trifluoperazine, fluphenazine, haloperidol dan pimozide. Obat-obat ini digunakan untuk mengatasi sindrom psikosis dengan gejala dominan apatis, menarik diri, hipoaktif, waham dan halusinasi. Potensi rendah bila dosisnya lebih dari 50 mg di antaranya adalah chlorpromazine dan thioridazine digunakan pada penderita dengan gejala dominan gaduh gelisah, hiperaktif dan sulit tidur.

APG II sering disebut sebagai serotonin dopamin antagonis (SDA) atau anti psikotik atipikal. Bekerja melalui interaksi serotonin dan dopamin pada ke empat jalur dopamin di otak yang menyebabkan rendahnya efek samping ekstrapiramidal dan sangat efektif mengatasi gejala negatif. Obat yang tersedia untuk golongan ini adalah clozapine, olanzapine, quetiapine dan rispendon, (Luana, 2007).

Terapi elektrokonvulsi (ECT) telah digunakan untuk mengobati pasien skizofrenia sejak tahun 1938 oleh Cerletti dan Bini, diadopsi secara luas dan penggunaannya diperluas ke sejumlah gangguan. Pengenalan terapi farmakologis yang efektif untuk pengobatan skizofrenia dan gangguan mood menyebabkan penurunan tajam dalam penggunaan ECT. Ketika keterbatasan dalam kemanjuran dan efek merugikan dari obat antipsikotik, minat dan penggunaan ECT meningkat kembali dalam beberapa tahun terakhir. Kemanjuran ECT dalam depresi berat sangat didukung dengan baik, namun demikian, indikasi penggunaan ECT dan kemanjurannya dalam skizofrenia kurang jelas karena kelangkaan penelitian yang berkualitas (Chanpattana, 2007). Ada bukti bahwa terapi kejang digunakan sejak abad ke-19 untuk mengobati skizofrenia (dimulai pada tahun 1834 di Hungaria). Meskipun E.C.T. sebagiandigantikan olehobat neuroleptik dan efek sampingnya berkurang, namun ECT terus digunakan pada sejumlah besar orang, dan tingkat penggunaan cenderung stabil di awal 1980-an.E.C.T. mungkin merupakan pengobatan paling kontroversial yang saat ini digunakan oleh profesi medis. Sementara beberapa pasienmelaporkan ECT sebagai alat yang membantu atau menyelamatkan jiwa mereka, sedang yang lain merasa kurang membantu, dan banyak yang melihatnya sebagai alat yang merusak dan mengancam jiwa(Chanpattana, 2007).

Skizofrenia Resisten Obat

Definisi skizofrenia resisten pengobatan menurut kriteria Kane, adalah sebagai berikut: (1) paling sedikit tiga pengobatan dengan antipsikotik, dari paling sedikit 2 kelas antipsikotik berbeda dengan dosis ekuivalen dengan 1000 mg/hari chlorpromazine selama periode 6 minggu, tanpa perbaikan yang signifikan; (2) Tidak ada periode di mana pasien dapat berfungsi dengan baik dalam 5 tahun terakhir; (3) Skor BPRS paling sedikit 45(derajat keparahan 1-7) dengan skor paling sedikit 4 pada 2 item berikut: gangguan konseptual, curiga, halusinasi, atau isi pikiran yang tidak wajar; (4) skor CGI \geq 4 (gangguan moderat); (5) tidak ada perbaikan setelah 6 minggu pengobatan dengan haloperidol (60 mg atau lebih)(Solanki *et al.*, 2009).

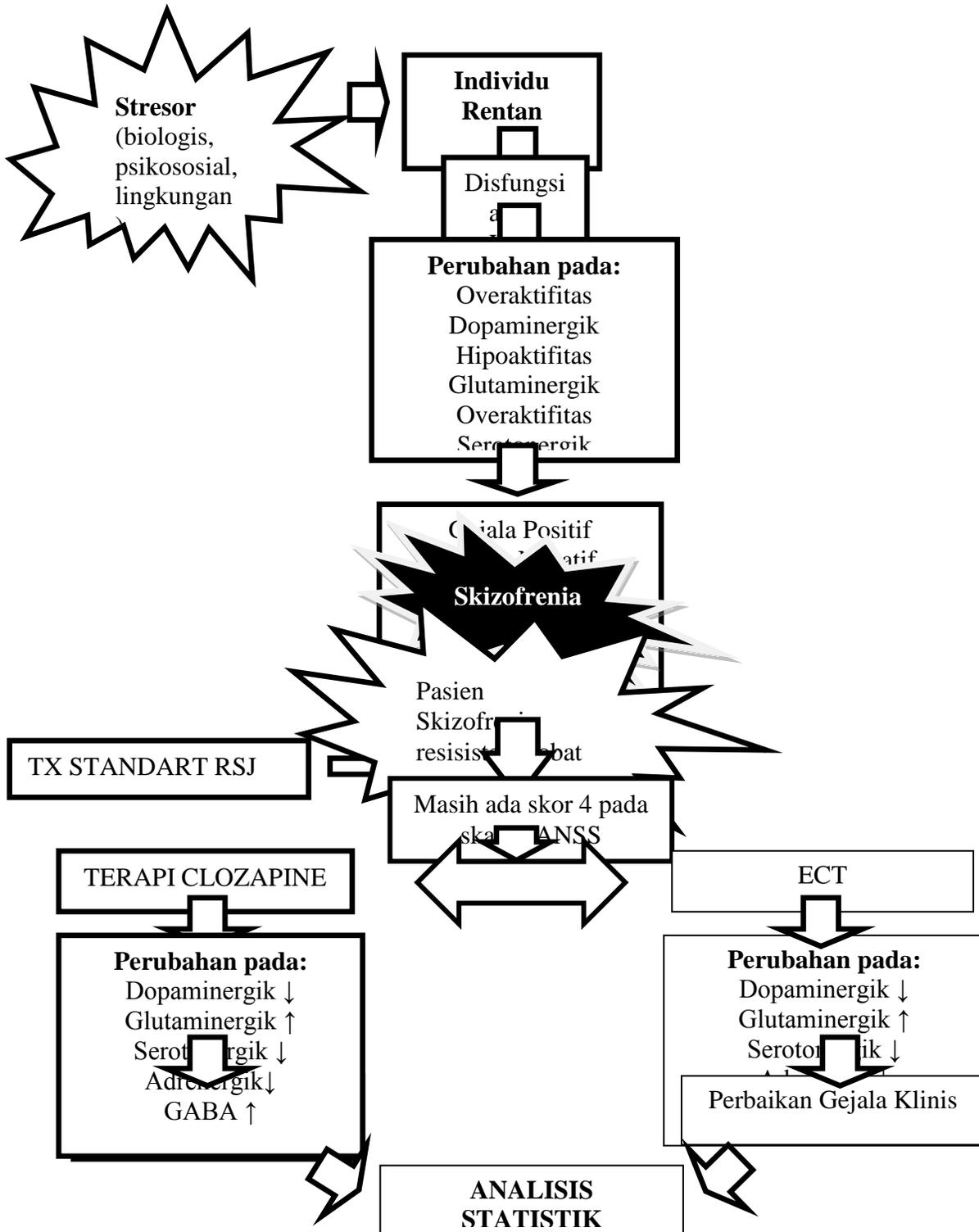
Gangguan yang menetap selama minimal 5 tahun sebagai kriteria durasi TRS ini menurut banyak peneliti terlalu berlebihan. Brenner *et al*, 1990; *cit.* Painuly *et al*, 2004, menyatakan bahwa riwayat klinis psikosis resisten selama paling sedikit 2 tahun cukup untuk menegakkan TRS. Bahkan beberapa peneliti menyebutkan bahwa 1 tahun tidak berespon terhadap pengobatan cukup untuk menegakkan TRS (Peuskens, 1999; *cit.* Painuly *et al.*, 2004). Menurut Kay *et al.*, 1987; *cit.* Koen *et al.*, 2008, Psikosis yang berkelanjutan atau yang resisten terhadap pengobatan adalah paling sedikit mempunyai skor 4 pada satu item skala positif, dari gejala positif dan negative (PANSS).

Clozapine

Clozapin adalah obat antipsikotik atipikal, merupakan derivat trisiklik dibenzodiazepine 8-kloro-11-(4-metil-1-piperazinyl)-5H-dibenzodiazepine, Clozapine merupakan antipsikotik atipikal pertama yang ditemukan, tidak menyebabkan EPS, tidak menyebabkan terjadinya tardive dyskinesia, dan tidak terjadi peningkatan prolaktin. Clozapin mempunyai efikasi yang besar tetapi mempunyai efek samping yang banyak (misal agranulositosis, kejang, sedasi dan peningkatan berat badan) dibanding jenis antipsikotik atipikal lainnya. Clozapine bekerja dengan cara memblokir reseptor 5HT_{2A}, D₂, D₁, D₃, D₄, 5HT_{1A}, 5HT_{2c}, 5HT₃, 5HT₆, 5HT₇, M₁, H₁, α_1 dan α_2 .

Dosis rata-rata clozapine yang adekuat antara 250 mg – 450 mg per hari (Sinaga, 2007). dan dalam MIMS Indonesia, dosis terapi antara 200-450 mg/hari (MIMS Indonesia, 2011). Literature lain mengatakan dosis 200mg/hari sudah efektif (Masoudzadeh *et al.*, 2007).

KERANGKA BERPIKIR



Berdasarkan landasan teori di atas maka diajukan hipotesis penelitian yaitu: Tidak ada perbedaan penurunan skor PANSS antara akibat terapi Clozapine dengan ECT

Metoda

Penelitian yang dilakukan menggunakan rancangan penelitian *Randomized Control Trialpre and post test design*(Notoatmodjo, 2010).Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Jiwa Daerah Surakarta.Waktu penelitian dilakukan mulai: Mei s/d Nopembertahun 2012. Subjek penelitian adalah semua penderita skizofrenia yang resisten pengobatan yang memenuhi syarat sebagai berikut:

- a) Pasien skizofrenia resisten pengobatan ialah pasien skizofreniayang sudah menderita sakit dalam 2 tahun atau lebih dan 2 minggu terakhir tidak ada perbaikan yang signifikan baik dalam hubungan sosial yang memuaskan maupun fungsi pekerjaan dengan obat-obat yang sudah diberikan sebelumnya(Brenner *et al*, 1990; *cit. Painuly et al*, 2004), dan paling sedikit mempunyai skor 4 (sedang) pada salah satu item skala positif, dari gejala positif dan negative (PANSS) (Kay *et al.*, 1987; *cit. Koen et al.*, 2008).
- b) Pasien rawat inap di RSJD Surakarta.
- c) Pasien ASKES dan JAMKESMAS
- d) Usia 16 - 55 tahun
- e) Ada persetujuan tertulis dari keluarga untuk mengikuti penelitian

Kriteria eksklusi adalah sebagai berikut :

- a) Tidak sedang menderita penyakit fisik yang serius, contoh : Parkinson, sklerosis multiple, stroke, dan penyakit jantung, dll.
- b) Tidak menggunakan narkotika dan alkohol.
- c) Wanita hamil.
- d) Tidak mentaati prosedur penelitian.

Pengambilan besar sampel berdasarkan rumus

$$N1 = N2 = 2 \left[\frac{(Z\alpha + Z\beta)S}{X_1 - X_2} \right]^2$$

$Z\alpha$ = derivat baku alpha

$Z\beta$ = derivat baku beta

S = simpang baku gabungan = 15 (Cramer *et al.*, 2001)

$X_1 - X_2$ = selisih rerata minimal yang dianggap bermakna= 10%

Kesalahan tipe I = 5 %, hipotesis satu arah, $Z\alpha = 1,96$

Kesalahan tipe II = 5 %, maka $Z\beta = 1,645$

(Sastroasmoro, *et al.* 2008)

$$N = 2 \left[\frac{(1,96 + 1,645)^2}{10} \right] = 29,4$$

Didapatkan sampel yang dibutuhkan sebesar 29,4 sampel, dibulatkan menjadi 30 sampel. Variable bebas adalah Clozapine (*Clorilex*), ECT. Variable terikat adalah perbaikan gejala positif dan negative (PANSS) pasien skizofrenia resistensi obat. Variable luar yang mempengaruhi hasil adalah faktor usia, jenis kelamin, tipe skizofrenia, durasi penyakit dan keparahan gejala (berdasarkan kriteria PANSS).

Definisi Operasional Variabel Penelitian

- a) Skizofrenia resisten obat, ialah pasien skizofrenia yang sudah menderita penyakit ini setidaknya 1 (satu) tahun. Saat penelitian mengalami eksaserbasi akut dan tidak menunjukkan perbaikan dalam 5 hari perawatan dengan terapi standart berupa Risperidon 2 x 2mg + Haloperidol 3 x 5 mg atau Trifluoperazine 5 x 5 mg (masih didapatkan skor 4 pada salah satu item skala positif dari PANSS) .
- b) Clozapine (*Clorilex*) adalah obat antipsikotik atipikal tambahan diberikan dengan dosis 2x100mg/hari secara titrasi selama 30 hari
- c) Electroconvulsive therapy (ECT) :adalahECT bitemporal diberikan secara reguler dua hari sekali atau blok sampai menunjukkan gejala klinis psikotik reda atau maksimum 6 kali dan diikuti terapi standart sampai 30 hari
- d) Terapi standar adalah obat antipsikotik dan prosedur yang diberikan oleh RSJ.

Pengukuran gejala positif dan negatif serta gejala lain pada pasien skizofrenia : diukur dengan skala PANSS. Skala PANSS terdiri dari 33 butir yang masing-masing dinilai dalam 7 skala poin. Tujuh butir dikelompokkan dalam skala positif, tujuh butir yang lain dikelompokkan dalam skala negatif, enam belas butir menilai psikopatologi umum, dan terdapat tiga butir tambahan yang menilai adanya resiko agresi. Dimana skor masing-masing item sebagai berikut :1= tidak ada, 2= minimal, 3= ringan, 4= sedang, 5= agak berat, 6= berat dan 7= sangat berat

Total skor PANSS :Sakit ringan ≥ 61 , sakit sedang ≥ 78 , terlihat nyata sakit ≥ 96 , sakit berat ≥ 118 , dan sakit sangat berat ≥ 147

Persentase perubahan total skor PANSS adalah :

- 1) Perbaikan minimal (*minimally improved*) : penurunan skor antara 19%-28%
- 2) Banyak perbaikan (*much improved*) : penurunan skor antara 40%-53%
- 3) Sangat banyak perbaikan (*very much improved*) : penurunan skor antara 71%-82%.

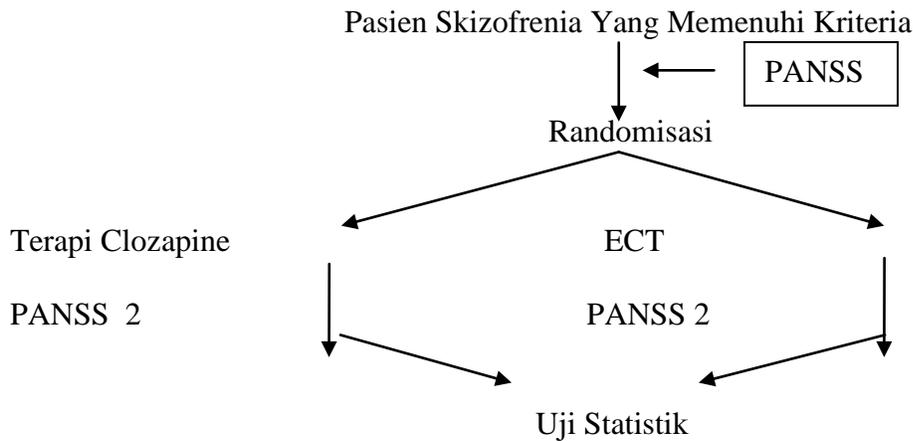
Instrument Penelitian

Informed consent. Data identitas responden. Skala PANSS

Prosedur Penelitian

- a) Penetapan sampel pasien skizofrenia resisten obat oleh psikiater RSJD
- b) Keluarga pasien diberi penjelasan dan dimintai persetujuan penelitian oleh psikiater
- c) Randomisasi pasien berdasarkan nomer urut kedatangan di RSJD. Nomer ganjil mendapat obat tambahan Clozapine. Nomer genap mendapat tambahan ECT
- d) Pengisian skala PANSS, pre-tes (*baseline*).sebelum terapi, dilakukan oleh residen
- e) Pasien dengan nomer urut ganjil diberi tambahan terapi Clozapine secara titrasi
Clozapine (*Clorilex*) dimulai pada dosis 25mg/hari, dan dititrasi setiap hari naik 25 mg sampai mencapai dosis 200 mg/hari. (**hari I**: pagi 25 mg; **hari II**: pagi 25 mg dan sore 25 mg; **hari III**: pagi 50 mg dan sore 25 mg; **hari IV**: pagi 50 mg dan sore 50 mg;; **hari VIII-XIV**: pagi 100 mg dan sore 100 mg).
- f) Pasien dengan nomer urut genap mendapatkan tambahan ECT secara reguler 2 hari sekali atau secara blok setiap hari sampai gejala klinisnya reda, atau maksimum 6 kali.
- g) Terapi dilanjutkan sampai 30 hari.
- h) Tabulasi data seluruh probandus
- i) Analisis statistik

Alur Prosedur Penelitian



Data yang terkumpul akan diolah dan dianalisis dengan uji t tidak berpasangan menggunakan program SPSS 17.0. Untuk signifikansi hubungan variabel dengan tingkat kemaknaan 5%.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian di Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Jiwa Daerah Surakarta. Waktu penelitian dilakukan mulai Mei sampai Nopember 2012. Sampel diambil secara *purposive sampling*, yaitu dilakukan pengambilan sampel dengan memilih subjek yang keterwakilannya sudah ditentukan berdasarkan kriteria inklusi. Didapatkan 60 sampel yang memenuhi syarat, kemudian dilakukan pembagian kelompok kontrol dan kelompok perlakuan secara acak sederhana, didapatkan 30 pasien sebagai kelompok perlakuan dan 30 pasien sebagai kelompok kontrol. Tidak didapatkan pasien yang mengundurkan diri selama sesi terapi baik pada kelompok Clozapine maupun kelompok EC.

Tabel 4.1. Deskripsi Karakteristik Data Menurut Kelompok Berdasarkan Umur

Kelompok	N	Mean	SD	t	p
Clozapine	30	32,37	8,20	0,49	0,63
ECT	30	31,33	8,21		

Tabel 4.2. Deskripsi Karakteristik Data Menurut Kelompok Berdasarkan Jenis Kelamin dan Status Pendidikan

Variabel	Kelompok		Total	X ²
	Clozapine	ECT		

		(%)	(%)		
Jenis Kelamin	Laki-laki	24(60,0%)	16(40,0%)	40(100%)	0,03
	Perempuan	6(30,0%)	14(70,0%)	20(100%)	
Pendidikan	SD	10(50,0%)	10(50,0%)	20(100%)	0,64
	SMP	12(57,1%)	9(42,9%)	21(100%)	
	SMA	8(42,1%)	11(57,9%)	19(100%)	

Pada tabel 4.1 dan 4.2 ditampilkan deskripsi karakteristik data dari kelompok Clozapine dan kelompok ECT berdasarkan umur, jenis kelamin, status pendidikan. Berdasarkan perhitungan statistik Uji t dan Uji Chi Square tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok Clozapine dibandingkan dengan kelompok ECT berdasarkan umur ($t= 0,49$, $p= 0,63$), dan status pendidikan ($p= 0,64$) tetapi Uji Chi Square didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok Clozapine dibandingkan dengan kelompok ECTI berdasarkan jenis kelamin ($p= 0,03$). Hal ini menunjukkan bahwa secara deskripsi karakteristik data, sampel adalah homogen atau setara dalam hal umur dan status pendidikan.

Tabel 4.3 Perbandingan Variabel PANSS Sebelum Perlakuan

Kelompok	N	Mean	SD	t	p
Clozapine	30	117,03	27,14	1,06	0,30
ECT	30	110,10	23,22		

Pada tabel 4.3 ditampilkan gambaran PANSS awal dari kelompok Clozapine dibandingkan dengan kelompok ECT sebelum perlakuan. Tidak didapatkan perbedaan bermakna dari kelompok ECT untuk penilaian skor PANSS. Dari hasil ini disimpulkan sampel adalah berasal dari kelompok yang setara atau homogen.

Tabel 4.4 Perbandingan Variabel PANSS Pre Post Clozapine

Clozapine	N	Mean	SD	t	p
Pre	30	117,03	27,14	8,66	0,00
Post	30	63,07	21,90		

Pada tabel 4.4 ditampilkan gambaran PANSS dari kelompok Clozapine dibandingkan antara skor PANSS pre dan post. Didapatkan perbedaan bermakna dari kelompok Clozapine untuk penilaian skor PANSS pre dan post. Dari hasil ini disimpulkan skor PANSS mengalami penurunan yang bermakna.

Tabel 4.5 Perbandingan Variabel PANSS Pre dan Post ECT

ECT	N	Mean	SD	t	p
Pre	30	110,10	23,22	4,28	0,00
Post	30	89,57	19,80		

Pada tabel 4.5 ditampilkan gambaran PANSS dari kelompok ECT dibandingkan antara skor PANSS pre dan pos. Didapatkan perbedaan bermakna dari kelompok ECT untuk penilaian skor PANSS pre dan post. Dari hasil ini disimpulkan skor PANSS mengalami penurunan yang bermakna.

Tabel 4.6 Perbandingan Variabel PANSS Setelah Perlakuan

Kelompok	N	Mean	SD	t	p
Clozapine	30	63,07	21,90	-49,16	0,00
ECT	30	89,57	19,80		

Pada tabel 4.6 ditampilkan gambaran PANSS dari kelompok Clozapine dibandingkan dengan kelompok ECT setelah perlakuan. Didapatkan perbedaan bermakna dari kelompok ECT untuk penilaian skor PANSS. Dari hasil ini disimpulkan skor PANSS Clozapine lebih rendah dari pada ECT.

Tabel 4.7 Perbandingan Variabel Delta PANSS

Kelompok	N	Mean	SD	t	p
Clozapine	30	59,37	34,15	4,250	0,00
ECT	30	20,53	26,28		

Pada tabel 4.7 ditampilkan gambaran Delta PANSS dari kelompok Clozapine dibandingkan dengan kelompok ECT. Didapatkan perbedaan bermakna dari kelompok ECT untuk penilaian skor PANSS. Dari hasil ini disimpulkan clozapine lebih efektif dibandingkan ECT dalam menurunkan skor PANSS.

Dari hasil penelitian ini didapatkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna skor PANSS pada kelompok Clozapine dibandingkan kelompok ECT (Uji $t = 4,25$; $p = 0,00$) yang mana pada kelompok perlakuan menunjukkan skor PANSS yang lebih rendah secara bermakna

dibandingkan kelompok kontrol. Ini berarti bahwa Clozapine lebih efektif untuk menurunkan skor PANSS pada pasien skizofrenia yang resisten obat dibandingkan dengan ECT.

Hasil ini sesuai dengan teori bahwa Clozapine mempunyai efikasi yang besar, bekerja dengan cara memblokir reseptor 5HT_{2A}, D₂, D₁, D₃, D₄, 5HT_{1A}, 5HT_{2c}, 5HT₃, 5HT₆, 5HT₇, M₁, H₁, α_1 dan α_2 . Hipotesis etiologi skizofrenia yang paling banyak diterima yaitu adanya aktifitas dopamin yang berlebihan pada area otak limbik, khususnya nucleus accumbens, juga stria terminalis, septum lateral dan olfactory tubercle. Pada skizofrenia didapatkan aktifitas serotonergik otak yang berlebihan. Bukti juga menunjukkan bahwa pada skizofrenia terjadi penurunan aktifitas glutamatergik yang merupakan hasil penurunan reseptor subtype NMDA glutamat. Pada pasien skizofrenia terjadi kerusakan neuron GABAergik di hipokampus, GABA berperan sebagai regulator aktifitas dopamin, dan kehilangan neuron GABAergik penghambat dapat menyebabkan hiperaktifitas neuron dopaminergik. Pada pasien skizofrenia juga didapatkan aktifitas yang berlebihan neuron adrenergik (Sadock et al., 2007; Ebert et al., 2007).

Stres yang berulang atau terus menerus dapat menyebabkan disregulasi aksis HPA, terutama karena kegagalan mekanisme umpan balik pada bagian-bagian otak (yaitu hipokampus atau hipotalamus) yang mengontrol sekresi glukokortikoid. Pada pasien skizofrenia, disregulasi mekanisme umpan balik dapat disebabkan oleh perubahan ekspresi atau aktifitas reseptor glukokortikoid di hipokampus, di mana perubahan struktural (oleh karena eksytotoxic) dan malfungsi reseptor glutamat NMDA yang bertanggungjawab terhadap kerusakan kognitif dan gejala negatif pada skizofrenia (Altamura et al., 1999).

Clozapine merupakan antipsikotik atipikal pertama yang ditemukan, tidak menyebabkan EPS, tidak menyebabkan terjadinya tardive dyskinesia, dan tidak terjadi peningkatan prolaktin. Clozapine mempunyai efikasi yang besar tetapi mempunyai efek samping yang banyak (misal agranulositosis, kejang, sedasi dan peningkatan berat badan) dibanding jenis antipsikotik atipikal lainnya. Setelah melihat risiko dan keuntungan pemakaian clozapine, maka clozapine tidak digunakan sebagai "first line" pada psikosis, tetapi dipertimbangkan pemakaiannya jika beberapa antipsikotik lain gagal (skizofrenia resisten pengobatan).

Jumlah subjek dalam penelitian ini sedikit karena jumlah pasien skizofrenia resisten pengobatan dalam populasi umum sangat kecil, namun jumlah ini sudah mencukupi karena dihitung berdasarkan rumus untuk jumlah minimal yang memenuhi syarat dengan besar

perbedaan rata-rata nilai PANSS yang dioptimalkan (Sastroasmoro dan Ismael, 2006; Sopiudin, 2006).

SIMPULAN DAN SARAN

Didapatkan perbedaan yang bermakna skor PANSS pada kelompok Clozapine dibandingkan kelompok ECT yang secara perhitungan statistik ditemukan skor PANSS lebih rendah secara bermakna pada kelompok Clozapine dibandingkan dengan skor PANSS pada kelompok ECT. Dengan hasil tersebut maka hipotesis di atas ditolak, yaitu; terdapat perbedaan skor PANSS pada pasien skizofrenia resisten obat yang mendapatkan Clozapine dibandingkan pasien yang mendapatkan terapi ECT. Ini berarti bahwa clozapine dapat menurunkan skor PANSS secara bermakna sehingga efektif untuk diberikan sebagai terapi pada pasien skizofrenia resisten obat.

Clozapine lebih efektif untuk pasien skizofrenia resisten obat dibandingkan dengan ECT. Dengan demikian penelitian ini dapat digunakan untuk memperluas dan memperdalam bidang kajian psikiatri khususnya tentang skizofrenia. Penelitian ini dapat dimanfaatkan dalam penyusunan *Standard Operational Procedure* (SOP) terhadap penatalaksanaan pasien skizofrenia resisten obat di Rumah Sakit Jiwa. Penelitian ini dapat menjadi landasan penelitian lanjutan sehingga dapat memberikan keuntungan dalam hal penatalaksanaan pasien skizofrenia resisten obat di masa mendatang.

DAFTAR PUSTAKA

Altamura, A. C.; F Boin, M Maes, 1999, HPA axis and cytokines dysregulation in schizophrenia: potential implications for the antipsychotic treatment, *European Neuropsychopharmacology*, [Volume 10, Issue 1](#) , Pages 1-4.

Barbato, Angelo, 1998, Schizophrenia and public health, World Health Organization.

Bhatia SC, Bhatia SK and Gupta S. (1998) Concurrent administration of clozapine and ECT: a successful therapeutic strategy for a patient with treatment resistant schizophrenia. *Journal of Electroconvulsive Therapy* 14 (4), 280-3.

Bucldy, Peter; Alexander Miller; Jerry Olsen; David Qarver;

Canavan J. , 2000. The Role of Family of Schizophrenia. *TSMJ vol 1*

- Chanpattana W, 2007. Electroconvulsive Therapy for Schizophrenia. *Current Psychiatry Reviews*, 3, 15-24
- Cramer, Joyce; Robert Rosenheck; Weichun Xu; William Henderson; Jonathan Thomas; Dennis Charney, 2001, Detecting Improvement in Quality of Life and Symptomatology in Schizophrenia, *Schizophrenia Bulletin*, Vol. 27, No. 2,
- Del D. Miller; John Csernansky, 2001, When Symptoms Persist: Clozapine Augmentation Strategies, *Schizophrenia Bulletin*, Vol. 27, No. 4
- Eaton, William W., 2006, schizophrenia and bipolar disorders, diagnostic, descriptive epidemiology and natural history, The Johns Hopkins University
- Ebert, Michael H.; Peter T. Loosen, Barry Nurcombe. 2007, *Current diagnosis treatment in psychiatry*, McGraw-Hill Companies.
- Elkis, Helio, 2010, History and Current Definitions of Treatment-Resistant Schizophrenia, in: Elkis H, Meltzer HY (eds): *Therapy-Resistant Schizophrenia, Adv Biol Psychiatry. Basel, Karger, 2010, vol 26, pp 1–8.*
- Frances A, Docherty JP, Kahn DA, eds. 1996, The Expert Consensus Guidelines™: Treatment of Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1996;57 (suppl 12B).
- Goswami Utpal; Unnati Kumar; Baljit Singh, 2003, Efficacy of Electroconvulsive Therapy in Treatment Resistant Schizophrenia: A double-blind study, *Indian journal of psychiatry*. 2003,45(1), 26-29
- Harold A. Sackeim, D. P. Devanand, and Mitchell S. Nobler, 2000, *Electroconvulsive Therapy*, National Institute of Mental Health.
- Henlia. 2007. *Gangguan Jiwa Mengancam Bangsa*.
<http://henlia.wordpress.com/2007/04/10/gangguan-jiwa-mengancam-bangsa>
- Ishihara K, Sasa M, 1999, Mechanism underlying the therapeutic effects of electroconvulsive therapy (ECT) on depression, *Jpn J Pharmacol* 1999 Jul; 80(3):185-9.
- Koen, L.; C E van den Berg; D J H Niehaus, 2008, Combining ECT and clozapine in the treatment of clozapine-refractory schizophrenia and schizoaffective disorder – a pilot study, *SAJP*, Volume 14 No. 4
- Kales HC, Dequardo JR and Tandon R. (1999) Combined electroconvulsive therapy and clozapine in treatment resistant schizophrenia. *Progress in Neuropsychopharmacology-biological-psychiatry*. 23 (3), 547-56.
- Kho, 2005, Benefits And Limitations Of Electroconvulsive Therapy. *Ponsen & Looijen, Wageningen, The Netherlands*

- Luana N. A.,2007, Skizofrenia Dan Gangguan Psikotik Lainnya,*SimposiumSehari Kesehatan Jiwa Dalam Rangka Menyambut Hari Kesehatan Jiwa Sedunia*, Hotel Red Top, Jakarta.
- M Kupchik; B Spivak; R Mester; I Reznik; N Gonen; A Weizman; M Kotler. 2000, Combined electroconvulsive-clozapine therapy,*Clin Neuropharmacol* 23(1):14-6
- Masoudzadeh, A; A.R. Khalilian, 2007, Comparative Study of Clozapine, Electroshock and the Combination of ECT with Clozapine in Treatment-Resistant Schizophrenia Patients, *Pakistan Journal of Biological Sciences* 10 (23): 4287-4290.
- National Institute For Health & Clinical Excellence, 2010, National Clinical Guideline Number 82, *The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists*.
- Notoatmodjo, Soekidjo, *Metodologi Penelitian Kesehatan*, Ed. Rev., PT Rineka Cipta, Jakarta, 2010.
- Painuly,Nitesh; Gupta, Nitin; Avasthi, Ajit,2004.Concept and Management of Treatment Resistant Schizophrenia (TRS),*Indian Journal of Psychiatry*, 2004, 46(2)125-134
- Sastroasmoro, Sudigdo; Sofyan Ismael, 2008, Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis, Ed. 3, Sagung Seto, Jakarta.
- Sadock, Benjamin James; Sadock, Virginia Alcott, 2007, *Kaplan& Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry*, 10th Edition, Lippincott Williams & Wilkins.
- Solanki, SK; Paramjeet Singh; Deepti Munshi, 2009, Current perspectives in the treatment of resistant schizophrenia,*Indian journal of psychiatry*, Volume : 51, Issue : 4, Page : 254-260.
- Sinaga, Benhard Rudyanto, 2007, Skizofrenia dan Diagnosis Banding, FKUI, Jakarta.
- Young, Eleabeth A.; Robert L. Spencer; Bruce S. McEwen, 1990, Changes At Multiple Levels Of The Hypothalamo-Pituitary Adrenal Axis Following Repeated Electrically Induced Seizures, *Psychoneuroendocrinology*, Vol. 15, No. 3, pp. 165-172.