

PERAN *ATYPICAL ANTIPSYCHOTIC* DALAM MENURUNKAN PERILAKU AGRESIF PADA PASIEN SKIZOFRENIA

Juvita Novia Anggraini Maria

Bagian/SMF Psikiatri Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/
Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar

ABSTRAK

Skizofrenia merupakan gangguan psikiatri yang menunjukkan adanya perubahan pola pikir, persepsi, pikiran, dan perilaku suatu individu. Gejala skizofrenia dapat berupa gejala positif dan gejala negatif. Gejala positif yang sering menjadi ketakutan tersendiri bagi masyarakat di sekitar individu skizofrenia adalah tindakan agresif pasien seperti tindakan kekerasan, bunuh diri, atau membunuh. Perilaku agresif terbagi dalam lima kelompok, yaitu *impulsivity*, *affective instability*, *anxiety/hyperarousal*, *cognitive disorganization*, *predatory/planned aggression*. Terapi farmakologi adalah salah satu terapi yang dapat digunakan untuk mengurangi perilaku agresif pada pasien skizofrenia. Terapi dengan *atypical antipsychotic* menunjukkan keefektifan yang lebih besar dan efek samping yang lebih sedikit dibandingkan *antipsychotic* konvensional.

Kata kunci : skizofrenia, perilaku agresif, *atypical antipsychotic*.

THE ROLE OF *ATYPICAL ANTIPSYCHOTIC* DECREASING AGGRESIVENESS IN SCHIZOPHRENIA

ABSTRACT

Schizophrenia is a psychiatry disorder accompanying by alteration of mind-set, perception, thought, and behavior. Symptom of schizophrenia can be positive symptom and negative symptom. The positive symptom often became a fear for the others, that is aggressiveness as violence, suicide, and homicide. Aggressiveness divided in five category, that is impulsivity, affective instability, anxiety/hyperarousal, cognitive disorganization, predatory/planned aggression. Pharmacology therapy is a choice in decreasing aggressiveness in schizophrenia. Atypical antipsychotic therapy indicate higher effectivity and fewer side effect than conventional antipsychotic.

Keyword : schizophrenia, aggressiveness, *atypical antipsychotic*.

PENDAHULUAN

Skizofrenia adalah sebuah sindrom klinis psikopatologi yang melibatkan pola pikir (*cognition*), emosi (*emotion*), pengamatan (*perception*), dan aspek perilaku lain. Kondisi ini biasanya berawal sebelum umur 25 tahun dan bisa terjadi pada semua kelas sosial. Pasien dan keluarga sering dikucilkan oleh masyarakat di sekitarnya karena ketidakpahaman tentang penyakit ini.¹

Penyebab skizofrenia belum dapat dimengerti secara jelas. Beberapa riset menyatakan adanya peranan faktor biologi, psikologi, dan sosial. Faktor biologi meliputi hipotesis biologi tentang biokimia dan patologi otak serta identifikasi gen yang terlibat. Teori biokimia terfokus pada hipotesis dopamin, yaitu adanya masalah dalam regulasi neurotransmitter dopamin pada *prefrontal cortex*.²

Pengaruh faktor fisiologi dapat dibagi menjadi masalah fungsi kognitif dasar, seperti belajar, perhatian, memori, perencanaan, dan masalah pada proses emosi. Masalah fungsi kognitif ini berhubungan dengan struktur dan fungsi otak, sedangkan masalah pada proses emosi berhubungan dengan faktor sosial. Kedua faktor fisiologi tersebut berimplikasi terhadap munculnya gejala-gejala pada pasien skizofrenia.²

Pengaruh faktor sosial dan lingkungan ditunjukkan oleh beberapa bukti peningkatan risiko skizofrenia pada kelas sosial rendah, pengguna *cannabis* berat, migrasi, trauma, dan hidup yang penuh tekanan.²

Pasien skizofrenia memiliki gangguan dalam mengontrol keinginan (*impulse*). Mereka juga mengalami penurunan interaksi dengan lingkungannya. Keinginan (*impulse*) yang tidak terkontrol dapat memicu munculnya tindakan-tindakan agresif dan kekerasan terhadap dirinya sendiri maupun orang disekitarnya.¹

World Health Organization (WHO) menyatakan bahwa skizofrenia merupakan salah satu *top ten medical disorder* yang menyebabkan *disability*. Kematian di antara orang-orang skizofrenia sekitar 50% lebih tinggi dari populasi umum, sebagian karena tindakan bunuh diri, tindakan kekerasan, dan sebagian lagi karena meningkatnya risiko masalah kesehatan fisik. Tingginya angka mortalitas dan *disability* menunjukkan penanganan yang diberikan pada pasien skizofrenia masih belum maksimal. Kurangnya pengetahuan para pengguna pelayanan kesehatan mental, baik pelayanan primer maupun sekunder, juga berpengaruh terhadap menurunnya harapan hidup pasien skizofrenia.²

PERILAKU AGRESIF PADA PASIEN SKIZOFRENIA

Skizofrenia merupakan salah satu istilah yang digunakan untuk menggambarkan penyakit psikiatri mayor yang menyebabkan perubahan pola pikir, persepsi, pikiran, dan perilaku suatu individu. Skizofrenia biasanya diawali dengan masa prodromal yang ditandai adanya penurunan fungsi personal. Kesulitan yang dialami meliputi masalah memori dan konsentrasi, pemisahan dari lingkungan sosial, perilaku yang tidak biasa dan tidak berkarakter, gangguan komunikasi, higien yang buruk, dan berkurangnya motivasi untuk melakukan aktivitas sehari-hari.²

Masa prodromal selanjutnya diikuti oleh sebuah fase akut yang berupa gejala positif, meliputi halusinasi, delusi, gangguan perilaku seperti sikap bermusuhan, curiga, emosi yang meledak-ledak, dan berontak (*agitation*). Pada fase kedua yang merupakan resolusi dari fase akut, akan tampak penurunan atau hilangnya gejala positif, biasanya terjadi setelah mendapatkan beberapa penanganan. Pada beberapa orang kadang-kadang fase ini menyisakan sejumlah gejala negatif.³ Gejala negatif meliputi berkurangnya

emosi (*affective flattening*), menarik diri dari lingkungan sosial, kesulitan berfikir fokus, dan kurangnya spontanitas dalam percakapan (*alogia*).^{2,4} Fase ketiga ditandai adanya eksaserbasi akut atau kekambuhan yang memerlukan intervensi lanjutan.²

Walaupun ini merupakan pola umum perjalanan skizofrenia, namun ada sejumlah individu yang tidak mengalami masa prodromal. Diawali dengan episode akut yang mendadak, selanjutnya sekitar 14-20% individu akan mengalami kesembuhan penuh dan sisanya akan membaik namun disertai kekambuhan. Kekambuhan dapat dipicu karena stres, penolakan masyarakat, dan isolasi.²

Gejala positif yang sering menjadi ketakutan tersendiri bagi masyarakat di sekitar individu skizofrenia adalah tindakan-tindakan agresif pasien, seperti tindakan kekerasan, bunuh diri, atau membunuh. Tidak ada variabel tunggal yang dapat menjelaskan perilaku kekerasan pada skizofrenia. Perilaku kekerasan ini dipengaruhi oleh banyak hal, yang meliputi interaksi antara perkembangan, pola pikir, dan sistem sosial-ekologi, termasuk riwayat hidup, status kesehatan, dan interaksi dengan lingkungan sosial di sekitar.³

Perilaku kekerasan dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kekerasan minor (serangan ringan tanpa luka atau tanpa menggunakan senjata) dan kekerasan serius (serangan yang menyebabkan luka atau menggunakan senjata dan serangan seksual). Pengukuran ini dilakukan dengan mengumpulkan informasi dari keluarga dan teman pasien. Kekerasan minor dan serius banyak ditemukan pada pasien yang level gejala positifnya lebih tinggi.³

Pasien yang memiliki level gejala negatif tinggi sangat berhubungan dengan penurunan tindakan kekerasan serius karena aktivasi inisiatif, organisasi psikomotor,

dan kontak sosial yang merupakan pemicu terjadinya kekerasan, tidak dimiliki oleh pasien-pasien ini.³

Identifikasi Gejala Primer dari Perilaku Agresif

Gejala primer pasien skizofrenia berhubungan dengan struktur dan fungsi otak. Perkembangan otak merupakan proses berkelanjutan yang dipengaruhi oleh genetik, struktur fungsi otak, dan interaksi lingkungan. Semua pengaruh sosial mempengaruhi perkembangan otak dan semua konstruksi psikologi berpengaruh terhadap mekanisme otak. Pada anak-anak dan dewasa, kematangan perkembangan saraf merupakan pengatur dorongan (*impulse*), emosi (*affect*), cemas (*anxiety*), dan proses pikir (*cognition*) dari suatu individu.⁵

Para klinisi membagi gejala primer perilaku agresif menjadi lima kelompok, yaitu *impulsivity* (aksi cepat dan tanpa berpikir), *affective instability* (aksi menyerang hanya dengan sedikit provokasi), *anxiety/hyperarousal* (tindakan agresif karena kecemasan dan frustrasi yang berlebihan), *cognitive disorganization* (tindakan agresif yang membingungkan dan tidak terorganisasi), *predatory/planned aggression* (tindakan agresif yang direncanakan).⁵

Impulsivity

Impulsivity adalah kegagalan untuk menahan dorongan, keinginan, atau godaan, akibatnya reaksi cepat dan tidak terencana dapat muncul karena rangsangan internal atau eksternal. Subyek tidak dapat menunda aksinya dan tidak memikirkan situasi ataupun memperhitungkan konsekuensi dari tindakan yang dilakukannya. Subyek yang *impulsive* akan memilih *reward* kecil yang didapat dengan segera daripada *reward* yang lebih besar tapi dengan penundaan.⁵

Proses pembentukan perilaku dihubungkan oleh empat fungsi neuropsikologi, yaitu *working memory*, *self-regulation*, *internalization of speech*, dan *reconstruction*. Fungsi ini diproses di jaringan antara *prefrontal cortex* dan basal ganglia di *fronto-striatal region*. *Orbitofrontal cortex* berfungsi menahan ledakan *impulsive* dan *ventromedial prefrontal cortex* berperan dalam penundaan pemuasan keinginan. Selain *orbitofrontal cortex*, *nucleus accumbens* dan *amygdala* terlibat dalam menahan perilaku *impulsive*. *Amygdala* tidak terlibat dalam regulasi atau mediasi perilaku *impulsive* dan agresif, tetapi terlibat dalam pencocokan memori emosi yang digunakan untuk memutuskan tindakan berdasar pengalaman.⁵

Serotonin memiliki peran utama pada terjadinya *impulsivity*, dengan efek terbesar pada *orbitofrontal* dan *cingulate cortex*, namun neurotransmisi serotonin sangatlah kompleks. *Impulsivity* juga dipengaruhi oleh hubungan (*interconnection*) antara *noradrenergic*, *dopaminergic*, *glutaminergic*, dan sistem *gamma-aminobutyric acid* (GABA). Gen dan reseptor serotonin spesifik lebih banyak terlibat dalam pembentukan tindakan agresif daripada yang lain. Kekurangan reseptor serotonin 5-HT1B dapat meningkatkan *impulsivity*. Oleh karena itu, reseptor 5-HT1B disarankan sebagai target farmakologi untuk mengurangi perilaku agresif *impulsive*.⁵

Affective Instability

Affective instability adalah gangguan pengaturan emosi yang ditunjukkan sebagai reaksi berlebihan terhadap kegagalan atau kekecewaan, dalam bentuk kemarahan dan tindakan agresif. Pada anak-anak dan dewasa, *affective instability* biasanya terjadi secara cepat dan mudah muncul kembali. Pengaturan emosi digambarkan sebagai kemampuan untuk mengatur kewaspadaan dan intensitas reaksi emosi.⁵

Pengaturan emosi melibatkan kompleks sirkuit saraf, termasuk *orbital frontal cortex*, *amygdala*, *anterior cingulate*, dan *cerebellum*. Pengaturan emosi juga melibatkan sistem saraf otonom dan neurotransmitter, khususnya serotonin. Neurobiologi dari emosi dibagi menjadi sistem ventral dan sistem frontal. Sistem ventral meliputi *amygdala*, *insula*, *ventral striatum*, *ventral anterior cingulate*, dan *prefrontal cortex* untuk identifikasi emosi terhadap suatu rangsangan dan pengaturan otomatis emosi. Sistem dorsal berperan dalam pengaturan *affective*, meliputi *hippocampus*, *dorsal anterior cingulate*, dan *prefrontal cortex*.⁵

Neuromodulator yang terlibat dalam pengaturan *affective* sama seperti pada gejala lain. Serotonin terlibat dalam pengontrolan *impulse* dan *affect*. Sistem GABA terlibat dalam stabilisasi *affective*.⁵

Anxiety/Hyperarousal

Ketakutan adalah mekanisme protektif sebagai respon adaptif terhadap rangsangan yang mengancam, sedangkan kecemasan (*anxiety*) adalah respon emosi akibat rangsangan yang mengancam, walaupun tidak ada bahaya langsung. Kecemasan masih merupakan bagian dari respon normal, sampai muncul kecemasan yang sulit ditoleransi. Kecemasan berlebihan yang sulit ditoleransi akan menimbulkan sikap agresif pada diri sendiri atau orang lain, gangguan tidur, kesulitan berkonsentrasi, mudah tersinggung, terlalu berjaga-jaga (*hypervigilance*), dan respon terkejut yang berlebihan. Sering kali, subyek merasa aksi agresif yang dilakukannya dapat meringankan kecemasan yang mereka rasakan.⁵

Sumbu *limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal* (HPA) mempunyai peran vital dalam merespon stres. Ketika stres diterima pada level sistem *limbic*, hipotalamus mengeluarkan *corticotropin-releasing factor* (CRF), yang akan menstimulasi pelepasan

glukokortikoid dari adrenal, yang kemudian akan memberikan *feedback* negatif terhadap sistem *limbic* dan hipotalamus.⁵

Hippocampus memiliki efek menghambat HPA. Namun, *hippocampus* adalah area yang sensitif terhadap stres karena banyaknya jumlah reseptor glukokortikoid. *Amygdala* berpengaruh pada perkembangan emosi, pola motorik nonverbal, respon *fight-or-flight*, deteksi ancaman, serta produksi rasa takut dan rasa cemas. Paparan kortisol jangka panjang dapat menekan metabolisme serotonin dan menurunkan regulasi reseptor 5-HT1A dan 5-HT2 dalam sistem *limbic*.⁵

Sistem serotonin merupakan kunci regulasi CNS dalam mengatur emosi internal (cemas, takut, depresi, agresif), mengontrol tidur, dan mengatur motivasi. *Noradrenergic cell bodies* terletak di *locus coeruleus*, *hippocampus*, *amygdala*, dan struktur *limbic* lain di otak. Paparan stres dapat meningkatkan *noradrenergic* pada otak, yang memunculkan gejala peningkatan kewaspadaan (*hyperarousal*). Penanganan pada *hyperarousal* akan memperbaiki level kecemasan, konsentrasi, suasana hati (*mood*), dan perilaku impulsif.⁵

Cognitive Disorganization

Delusi, psikosis, *abuse* dapat menyebabkan pola pikir yang tidak terorganisasi (*cognitive disorganization*) dan perilaku agresif. Delusi dan psikosis sering terjadi pada skizofrenia, gangguan suasana hati (*mood disorder*), gangguan kepribadian (*personality disorder*), retardasi mental, dan cedera otak. Pada episode pertama psikosis (*cognitive disorganozation*) sebagian besar subyek akan menunjukkan perilaku agresif, baik verbal, fisik, atau pun kekerasan.⁵

Studi *imaging* menunjukkan penurunan volume *gray matter* pada struktur jaringan lunak, khususnya di lobus medial temporal (*hippocampus* dan *amygdala*) dan bagian yang berhubungan dengan *neocortex* (*prefrontal* dan *superior temporal*). *Hippocampus* dan *prefrontal cortex* berpengaruh terhadap pengkodean, penyimpanan, dan pemanggilan memori. *Amygdala* berpengaruh pada memori emosi, deteksi terhadap ancaman, dan produksi rasa takut, yang akan menimbulkan gejala-gejala agresif. Berkurangnya volume *amygdala* pada pasien skizofrenia menyebabkan munculnya gejala *cognitive disorganization* ini.⁵

Peranan dopamin sebagai neuromodulator psikosis ditunjukkan pada pemberian agen psikostimulan yang menyebabkan pelepasan dopamin, sehingga menyebabkan psikosis, yang dapat diatasi dengan pemberian agen *dopamine-blocking*. Studi *neuroimaging* mengkonfirmasi bahwa pasien skizofrenia memiliki peningkatan sintesis dopamin.⁵

Predatory Aggression

Predatory aggression mungkin merupakan subtype agresif yang paling sulit diatasi karena tindakannya telah direncanakan terlebih dulu dan diputuskan secara sadar. Gejala klinis dari subtype ini sering nampak pada pasien dengan gangguan perilaku (*conduct disorder*).⁵

Tipe agresif ini melibatkan jalur saraf pada *midbrain*, *hipotalamus lateral*, *thalamus*, *hippocampus*, *amygdala*, dan *prefrontal cortex*. Studi *imaging* untuk neurobiologi tindakan agresif yang terencana ini menunjukkan adanya *signaling subcortical* yang hiperaktif, yang memicu tindakan agresif.⁵

Dopamin merupakan neuromodulator perilaku *predatory aggression*. Dopamin pada *ventral tegmental* dan *substantia nigra* memproses rangsangan untuk mendapat hadiah (*rewarding stimuli*).⁵

Bagian-bagian otak yang berpengaruh terhadap perilaku agresif dirangkum secara ringkas pada tabel 1.

ATYPICAL ANTIPSYCHOTIC

Saat ini *antipsychotic* merupakan terapi primer untuk pasien skizofrenia. Hal ini ditunjukkan dari banyaknya bukti tentang efisiensi *antipsychotic* untuk psikotik episode akut maupun untuk mencegah kekambuhan. Namun angka signifikan dari pengguna *antipsychotic*, yaitu sebesar 40% melaporkan adanya respon yang buruk terhadap obat *antipsychotic* konvensional (*typical*) dan beberapa pasien menunjukkan gejala psikotik lanjutan sedang hingga berat, baik gejala positif maupun negatif.²

Antipsychotic konvensional (*typical* atau *first generation antipsychotic*) menunjukkan insiden yang tinggi dan efek samping yang luas, meliputi *lethargy*, *sedation*, peningkatan berat badan, dan disfungsi seksual. Gangguan gerak (*movement disorder*) seperti *parkinsonism*, *akathisia*, *dystonia*, atau sering disebut *acute extrapyramidal side effect* (EPS) juga sering terjadi. Efek samping jangka panjang yang serius adalah *tardive dyskinesia*, terjadi pada 20% pasien yang menerima *antipsychotic* konvensional (*typical*). EPS onset lambat ditandai adanya gerakan abnormal yang tidak disadari pada bibir, dagu, lidah, otot-otot wajah, anggota gerak, dan badan.²

Respon yang buruk serta efek samping yang muncul pada penggunaan *antipsychotic* konvensional (*typical*) menyebabkan banyak yang beralih menggunakan obat yang lebih sedikit efek samping, yaitu *second generation antipsychotic*. *Second*

generation antipsychotic atau *atypical antipsychotic* memiliki kelebihan sedikit menimbulkan *acute* EPS dan *tardive dyskinesia*. Namun pada prakteknya harus diperhatikan efek samping yang lain seperti peningkatan berat badan dan masalah metabolik yang berhubungan dengan meningkatnya risiko diabetes tipe 2 dan penyakit kardiovaskuler.²

Obat yang diklasifikasikan dalam *atypical antipsychotic* yaitu *clozapin*, *olanzapine*, *quetiapine*, *risperidone*, *ziprasidone*, *amisulpride*, *zotepine*, dan *sertindole*. *Antipsychotic* konvensional meliputi *phenothiazine*, *butyrophenone*, *substituted benzamide*, *thioxanthine*, dan golongan lainnya.⁴(tabel 2)

Optimisme para psikiater dalam memilih *antipsychotic*, 97% dilaporkan lebih sering menggunakan *atypical antipsychotic* untuk terapi skizofrenia dan 3% menggunakan *antipsychotic* konvensional. Dengan persentase penggunaan *atypical antipsychotic*, *risperidone* sebesar 50%, diikuti *olanzapine* 34%, *quetiapine* 7%, *atypical antipsychotic* terbaru *ziprasidone* dan *aripiprazole* dipilih kurang dari 5%, serta *clozapine* kurang dari 1%.⁶

Farmakokinetik *Atypical Antipsychotic*

Atypical antipsychotic diabsorpsi dan didistribusi setelah administrasi per oral. Administrasi intramuskular diindikasikan untuk pasien yang tidak kooperatif dengan pemberian per oral atau pasien yang membutuhkan tindakan cepat untuk menangani gejala.⁴ *Atypical antipsychotic* merupakan substansi *lipophilic* dan diperlukan penetrasi ke *blood-brain barrier* untuk mencapai efek *therapeutic*. Obat ini berikatan dengan banyak komponen jaringan tubuh dan bersatu menjadi jaringan adiposa. *Atypical antipsychotic* memiliki volume distribusi yang besar yaitu lebih dari 1.0 L/kg. Studi dosis tunggal menunjukkan obat ini mengalami penurunan saat memasuki bagian-

bagian tubuh dan selanjutnya akan dieliminasi secara perlahan. Respon terapi obat akan nampak selama proses absorpsi dan distribusi untuk berikatan dengan berbagai macam reseptor dalam tubuh. Sebagian besar *antipsychotic* didistribusi dengan berikatan dengan albumin dan *α1-acid glycoprotein*.

Pada studi *Positron Emission Tomography* (PET), *risperidone*, *quetiapine*, *olanzapine*, *ziprasidone* menunjukkan pendudukan reseptor 5-HT_{2a} lebih tinggi dari pendudukan reseptor D₂, hubungan ini merupakan *biomarker* khusus untuk *atypical antipsychotic*.⁷

Atypical antipsychotic dimetabolisme oleh *cytochrome P450 isoenzyme* di liver, contoh CYP 2D6 memetabolisme *zuclophenthixol* dan *risperidone*, CYP 3A4 memetabolisme *risperidone* dan *sertindole*, CYP 1A2 memetabolisme *olanzapine* dan *clozapine*.^{4,7}

Farmakodinamik *Atypical Antipsychotic*

Target *atypical antipsychotic* adalah reseptor dopamin, yang berperan utama sebagai pencetus munculnya perilaku agresif. Penggunaan *atypical antipsychotic* sebagai terapi perilaku agresif karena aksi lebih spesifik pada reseptor D₂ dan memblok reseptor 5-HT_{2a}.⁵ Memblok reseptor D₂ untuk menurunkan gejala positif dan antagonis terhadap reseptor serotonin (5-HT_{2a}) untuk menurunkan gejala negatif.⁷ Proses perbaikan ini terjadi dengan menyeimbangkan dopamin, yang secara signifikan berperan dalam aktivasi dan pencetus perilaku, serta dengan menghambat serotonin.⁵

Atypical antipsychotic menunjukkan peningkatan volume *striatum*, merubah morfologi sinaps, ekspresi gen, dan sintesis protein pada *striatum*, menurunkan

metabolisme dalam *hippocampus*, dan *cortico-striato-thalamic circuits*. Penurunan metabolisme diharapkan mampu mengurangi gejala halusinasi dan delusi.⁵

Atypical antipsychotic sebagai antagonis reseptor dopamin D2 tampak memiliki afinitas lebih baik terhadap sistem *mesolimbic* (memproduksi efek *antipsychotic*) daripada sistem *nigrostriatal* (berhubungan dengan efek motorik yang tidak diinginkan).⁴

Clozapine memiliki efisiensi lebih besar dibanding *olanzapine*, dan *olanzapine* memiliki efisiensi yang lebih besar dibanding *haloperidol* (*antipsychotic* konvensional) dalam mengurangi perilaku agresif. Hal ini terjadi karena perbedaan aktivitas reseptor serotonergik atau adrenergik. Selektivitas *limbic* terhadap *clozapine* dan *olanzapine* yang lebih besar dari *haloperidol* memberikan efek yang lebih besar dalam menormalkan fungsi serotonergik dan menimbulkan efek antiagresif.⁸

Efek Samping *Atypical Antipsychotic*

Atypical antipsychotic menyebabkan lebih sedikit *extrapyramidal side effect* (EPS) karena lebih sedikit memblok reseptor D2 di *nigrostriatal*. Namun, *extrapyramidal side effect* (EPS) tampak pada penggunaan *risperidone* (8-12 mg / hari) dan *olanzapine* (> 20 mg / hari).⁴

Clozapine dan *olanzapine* merupakan obat yang paling banyak menyebabkan efek *anticholinergic* dan peningkatan berat badan (gangguan toleransi glukosa), sedangkan *quetiapine* memiliki efek sedatif. Disfungsi seksual dan masalah kulit terjadi pada sedikit pasien yang menggunakan *atypical antipsychotic*. *Risperidone* dan *amisulpride* memiliki efek meningkatkan konsentrasi prolaktin dan menyebabkan *galactorrhoea*.⁴

Clozapine yang dipakai pada pasien yang resisten dan untuk penanganan kasus berat dapat menyebabkan hipotensi dan takikardi, serta kejang pada 3-5% pasien yang mengkonsumsi lebih dari 600 mg / hari, serta risiko *agranulocytosis*. *Clozapine* yang diberikan tanpa monitoring yang teratur dapat menyebabkan kematian yang tidak terduga. Oleh karena itu, monitoring sangatlah diperlukan untuk mengurangi angka kematian.⁴

PERAN *ATYPICAL ANTIPSYCHOTIC* DALAM MENURUNKAN PERILAKU AGRESIF PADA PASIEN SKIZOFRENIA

Atypical antipsychotic memiliki tiga keunggulan bila dibandingkan *antipsychotic* konvensional, yaitu efek samping *atypical antipsychotic* lebih dapat ditoleransi seperti sedikitnya *extrapyramidal side effect* (EPS) dan hiperprolaktinemia, hal ini dapat meningkatkan kepatuhan pasien terhadap pengobatan. Keunggulan kedua yaitu *atypical antipsychotic* lebih efektif dalam mengurangi gejala negatif. Dan yang ketiga, *clozapine* lebih efektif daripada *antipsychotic* konvensional untuk skizofrenia yang resisten. Kelemahan *atypical antipsychotic* adalah harganya yang sangat mahal bila dibandingkan *antipsychotic* konvensional, hal ini yang sering menjadi dilema dalam pengobatan skizofrenia.⁴

Penanganan yang konsisten dengan *atypical antipsychotic* dapat menurunkan risiko perilaku agresif di antara pasien skizofrenia. *Atypical antipsychotic* dapat menurunkan risiko kekerasan dengan beberapa mekanisme alternatif. Neurotransmitter (contoh: dopamin, serotonin, norepinefrin) berimplikasi terhadap perilaku agresif. Efek farmakologi menurunkan perilaku ini dengan menghambat impuls kekerasan atau dengan mengurangi gejala delusi dan halusinasi.⁹

Analisis *cross-sectional* terhadap tipe pengobatan dan kekerasan menunjukkan bahwa prevalensi kekerasan tertinggi terjadi pada kelompok pasien yang tidak mendapat *antipsychotic* selama lebih dari enam bulan. Angka yang lebih rendah terjadi pada kelompok pasien yang menggunakan pengobatan *antipsychotic* konvensional dan prevalensi yang paling rendah terjadi pada pasien yang menggunakan *atypical antipsychotic*.⁹(tabel 3)

RINGKASAN

Skizofrenia merupakan salah satu istilah yang digunakan untuk menggambarkan penyakit psikiatri mayor yang menyebabkan perubahan pola pikir, persepsi, pikiran, dan perilaku suatu individu.

Gejala skizofrenia dapat berupa gejala positif dan gejala negatif. Gejala-gejala tersebut muncul karena ada peningkatan aktivitas serotonergik dan dopaminergik, yang dapat berupa peningkatan reseptor dopamin D2 di otak, peningkatan sensitifitas reseptor, produksi dopamin yang berlebihan atau berkurangnya destruksi karena kekurangan enzim.

Terapi farmakologi adalah salah satu terapi yang dapat digunakan untuk mengurangi perilaku agresif pada pasien skizofrenia. Terapi dengan *atypical antipsychotic* menunjukkan keefektifan yang lebih besar dan efek samping yang lebih sedikit dibandingkan *antipsychotic* konvensional. Efek terapi *atypical antipsychotic* yaitu memblok reseptor D2 untuk menurunkan gejala positif dan antagonis terhadap reseptor serotonin (5-HT_{2a}) untuk menurunkan gejala negatif. *Atypical antipsychotic* yang sering digunakan yaitu *risperidone*, *olanzapine*, *quetiapine*, dan *clozapine*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sadock BJ, Sadock VA. Schizophrenia. In: Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry : behavioral sciences/clinical psychiatry. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
2. The National Institute for Health and Clinical Excellence. Core intervention in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care (update). 2009. p.17-25.
3. Swanson JW, Swartz MS, Van Dorn RA, Elbogen EB, Wagner HR, Rosenheck RA, et al. A nation study of violent behavior in person with schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 2006;63:490-499.
4. Bannett PN, Brown MJ. Psychotropic. In: Clinical Pharmacology. 9th ed. London:Elsevier; 2003.
5. Sugden SG, Kile SJ, Hendren RL. Neurodevelopmental pathways to aggression: a model to understand and target treatment in youth. J neuropsychiatry Clin Neurosci. 2006;18:302-317.
6. Arbuckle MR, Gameraoff MJ, Marcus SC, West JC, Wilk J, Olfson M. Psychiatry opinion and antipsychotic selection in the management of schizophrenia. Psychiatric Service. 2008;59(5):561-565.
7. Perel JM, Jann MW. Antipsychotics. In: Burton ME, Schentag JJ, Shaw LM, Evans WE (eds). Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics. 3rd ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

8. Krakowski MI, Czobor P, Citrome L, Bark N, Cooper TB. Atypical antipsychotic agents in the treatment of violent patient with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:622-629.
9. Swanson JW, Swartz MS, Elbogen EB. Effectiveness of atypical antipsychotic medication in reducing violent behavior among person with schizophrenia in community-based treatment. *Schizophrenia Bulletin*. 2004;30(1):3-20.

Brain Region	Associated Behaviors
Cerebellum	Interval timing, attention, memory
Temporal lobe	Memory affect
Amygdala	Conditioned emotional memory and
Hippocampus	response, fear, anxiety
Superior temporal gyrus	Explicit memory
Basal Ganglia	Complex auditory and language Relay station, dopamine and serotonin rich
Thalamus	Filtering, gating, processing, relaying information
Prefrontal Cortex	Executive function, dopamine rich
Dorsolateral	planning, flexibility, motivation
Orbitofrontal	Inhibition
Medial	Response conflict
Anterior Cingulate	Emotional processing, decision making
Hypothalamus	Autonomic nervous system, appetite, rage, sexual drive

Tabel 1. Bagian-bagian otak yang terlibat perilaku agresif.

<i>Atypical antipsychotic</i>	<i>Antipsychotic konvensional</i>
<i>Clozapine</i>	<i>Phenothiazine</i>
<i>Olanzapine</i>	<i>Butyrophenone</i>
<i>Quetiapine</i>	<i>Substituted benzamide</i>
<i>Risperidone</i>	<i>Thioxanthine</i>
<i>Ziprasidone</i>	<i>Golongan lainnya</i>
<i>Amisulpride</i>	
<i>Zotepine</i>	
<i>Sertindole</i>	

Tabel 2. Obat *antipsychotic*

Predominant medication type during year	Violence odds ratio	95% confidence interval
No antipsychotic ≥90 days (comparison)	1.00	
Conventional antipsychotic	0.48	(0.23–1.03)*
Atypical antipsychotic	0.26	(0.10–0.67)**

Note.—Chi-square = 8.57 with 2 *df* ($p = 0.01$); $-2 \log$ likelihood = 232.03. Variance explained by model: Pseudo $R^2 = 0.04$. Rank correlation predicted to observed: $C = 0.62$.

* $p < 0.10$; ** $p < 0.01$

Tabel 3. Analisis *cross-sectional* antara tipe pengobatan dan perilaku kekerasan dalam 1 tahun ($n=229$).