

Telaah kritis terapi risperidone untuk perbaikan perilaku pada gangguan spektrum autistik

Rizaldy Pinzon^{*a}, Lucas Meliala^{**} dan Sri Sutarni^{**}

ABSTRAK

Autisme adalah sindroma klinik yang ditandai oleh gangguan interaksi sosial, hambatan komunikasi verbal, dan keterbatasan aktivitas serta minat. Sampai saat ini, tidak ada terapi untuk autisme. Pengobatan farmakologis terutama ditujukan untuk mengurangi agresivitas, perilaku obsesif kompulsif, dan perilaku melukai diri sendiri. Telaah pustaka ini menunjukkan bahwa risperidone efektif dan aman untuk terapi tantrum, agresivitas, dan perilaku melukai pada anak-anak autistik. Namun risperidon tidak dapat memperbaiki kecurang anak dalam hal interaksi sosial dan komunikasi. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengembangkan pengobatan yang efektif untuk memperbaiki gangguan intarksi sosial dan komunikasi pada penderita autistik. Efektifitas yang menjanjikan dari resperidone ini memberikan harapan untuk mengobati anak-anak yang mengalami gangguan perilaku pada autisme.

Kata kunci : Autistik, risperidone, anti psikotik, perilaku

*SMF Saraf RSUD
Dr. M.Haulussy Ambon Maluku
**Bagian Saraf
Fakultas Kedokteran
Universitas Gadjah Mada

Korespondensi

^adr. Rizaldy Pinzon, M.Kes.,Sp.S
Staf Medis Fungsional Saraf
RSUD Dr. Haulussy Ambon,
Maluku
Telp. 0274-881008
Email:
medidoc2002@yahoo.com

Universa Medicina 2007; 26: 39-45.

Resperidone for the treatment for disruptive behaviors in autistic disorder: a critical appraisal

Rizaldy Pinzon^a, Lucas Meliala** and Sri Sutarni****

ABSTRACT

*Neurology Functional Medical
Staf Dr. M. Haulussy Hospital
Ambon, Maluku
**Department of Neurology
Medical Faculty
Gadjah Mada University

Correspondence

^adr. Rizaldy Pinzon, M.Kes., Sp.S
Neurology Functional Medical
Staf Dr. M. Haulussy Hospital
Ambon, Maluku
Telp. 0274-881008
Email: medidoc2002@yahoo.com

Autism is a clinical syndrome characterized by qualitative impairment of social interaction, verbal and nonverbal communication, imaginative activity, and a markedly restricted repertoire of activities and interests. No specific treatment is available that alters the course of the illness. The pharmacological treatments are used for decreasing aggressiveness, obsessive-compulsive behaviors and self-stimulating behaviors. This review showed that risperidone seems to be effective and well tolerated for the treatment of tantrums, aggression, or self-injurious behavior in children with autistic disorder. Risperidone did not significantly change their deficit in social interaction and communication. Further research is necessary to develop effective treatments for the core social and communicative impairments of autism. The encouraging efficacy outcomes achieved with this agent offer new hope for the management of behavioral symptoms exhibited by children with autism.

Keywords: Autism, risperidone, anti psychotic, behaviour

Universa Medicina 2007; 26: 39-45.

PENDAHULUAN

Autisme merupakan gangguan perkembangan yang terutama ditandai oleh ketidakmampuan dalam komunikasi, sosialisasi, dan imajinasi.⁽¹⁾ Tatalaksana farmakologis tidak akan mengubah riwayat keadaan atau perjalanan gangguan autistik.⁽²⁾ Terapi farmakologi bukan merupakan pendekatan terapi yang utama, namun penggunaan terapi farmaka untuk gejala-gejala tertentu dapat membantu secara signifikan program terapi dan edukasi.⁽²⁾

Tujuan utama penggunaan terapi farmakologis pada autisme adalah untuk mengendalikan gejala gangguan perilaku dan psikiatrik yang muncul, sehingga akan meningkatkan kemampuan individu untuk berpartisipasi dalam sistem pendidikan, sosial,

pekerjaan, dan keluarga, serta membantu keberhasilan program terapi lainnya.⁽²⁾

Obat-obat neuroleptik merupakan golongan obat yang secara luas digunakan pada autisme. Penelitian Morgan, *et al*⁽³⁾ menunjukkan bahwa 86 dari 164 (52,4%) penderita autisme mendapat pengobatan neuroleptik. Neuroleptik yang paling banyak digunakan adalah thioridazine (24,4%), haloperidol (22%), dan risperidone (22%). Tinjauan pustaka ini akan membahas secara mendalam dasar rasional penggunaan anti psikotik atipikal untuk gangguan spektrum autistik, dan berbagai bukti ilmiah pendukungnya. Efektivitas terapi digambarkan dengan nilai *number needed to treat* (NNT), yang menggambarkan jumlah pasien yang harus diterapi untuk mendapatkan satu pasien dengan efek yang diharapkan. Nilai NNT semakin kecil menggambarkan semakin efektif suatu terapi.⁽⁴⁾

Tabel 1. Derajat bukti ilmiah artikel terapi⁽⁶⁾

<i>Levels of evidence</i>	<i>Diskripsi</i>
Ia	Bukti diambil dari suatu penelitian <i>meta-analysis</i>
Ib	Bukti diambil minimal dari suatu penelitian <i>randomised controlled trial</i>
IIa	Bukti diambil minimal dari suatu penelitian <i>well-designed controlled study without randomisation</i>
IIb	Bukti diambil minimal dari suatu penelitian tipe lain dari <i>well-designed quasi-experimental</i>
III	Bukti diambil minimal dari suatu penelitian <i>well-designed non-experimental descriptive</i> , seperti <i>comparative studies</i> , <i>correlation studies</i> dan <i>case studies</i>
IV	Bukti diambil dari suatu laporan komite ahli dan/atau pengalaman klinis pakar

METODE

Pelacakan kepustakaan

Pelacakan kepustakaan dilakukan dengan menggunakan internet, *proquest database*, dan pelacakan manual pada berbagai penelitian dan kajian tentang tatalaksana farmakologis autisme dengan tahun publikasi 1995-2006. Kata kunci yang dipergunakan adalah: *autism*, *treatment*, *behaviour*, *randomized controlled trial* (RCT), dan risperidone.

Kriteria terpakai untuk dilakukan analisa kritis

Analisa kritis akan dilakukan pada artikel penelitian dengan karakteristik sebagai berikut: (i) semua uji klinik acak, buta-ganda, terkendali, yang meneliti tentang penggunaan terapi farmakologi risperidone pada penderita

autisme dengan kontrol plasebo; (ii) naskah dalam bahasa Inggris dan (iii) dipublikasikan antara tahun 1995-2006. Telaah kritis dilakukan berdasar pada kajian Dixon, *et al*⁽⁵⁾ Pada telaah kritis ini bukti-bukti ilmiah dari suatu penelitian dikelompokkan secara kuantitatif ke dalam tiga kelompok, yaitu: (i) pemaparan hasil, (ii) validitas seperti seleksi, pengukuran dan analisis statistik dan (iii) utilisasi.

Pengukuran efek terapi

Penetapan tingkat bukti ilmiah terhadap berbagai penelitian terapi yang ada didasarkan sesuai dengan panduan *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*⁽⁶⁾ (Tabel 1). Pengukuran efek terapi akan dilakukan sesuai dengan panduan Guyatt *et al*⁽⁴⁾ sebagai berikut: (Tabel 2).

Tabel 2. Pengukuran besar efek terapi dan efek samping akibat terapi⁽⁴⁾

Efek terapi	Keterangan
Respon kelompok terapi (Y)	Respon menguntungkan pada kelompok terapi, dinyatakan dalam persentase
Respon kelompok placebo (X)	Respon menguntungkan pada kelompok placebo, dinyatakan dalam persentase
Peningkatan keuntungan absolut (Y-X)	Perbedaan absolut respon menguntungkan antara kelompok terapi dan placebo
Peningkatan keuntungan relatif: $(Y-X)/Y \times 100$	Keuntungan relatif antara kelompok terapi dan kelompok placebo
<i>Number needed to be treated</i> ($1/(Y-X)$)	Jumlah yang harus diterapi untuk memperoleh satu pasien dengan respon yang menguntungkan. Semakin kecil NNT adalah semakin baik
<i>Number needed to be harmed</i>	Jumlah yang harus diterapi untuk memperoleh satu efek samping akibat terapi. Semakin besar nilai NNH adalah semakin baik

Tabel 3. Karakteristik uji klinik dan tingkat bukti ilmiah penggunaan terapi risperidone pada autisme

Peneliti (tahun)	Metode	Plasebo	Level of evidence
McDougle, <i>et al</i> (1998) ⁽⁷⁾	Uji klinik buta ganda dengan randomisasi (RCT) selama 12 minggu	Ada	1B
Masi, <i>et al</i> (2001) ⁽⁸⁾	<i>Open label trial</i> selama 16 minggu	Tidak ada	III
McCracken, <i>et al</i> (2002) ⁽⁹⁾	Uji klinik buta ganda dengan randomisasi (RCT) selama 8 minggu	Ada	1B
Aman, <i>et al</i> (2005) ⁽¹⁰⁾	<i>Open label trial</i> selama 4 bulan,	Tidak ada	III
McDougle, <i>et al</i> , (2005) ⁽¹¹⁾	Uji klinik buta ganda dengan randomisasi (RCT) selama 8 minggu	Ada	1B

Peningkatan keuntungan absolut adalah perbedaan *rate* absolut *favorable outcome* antara kelompok terapi dan kelompok kontrol. NNT adalah jumlah penderita yang harus diterapi untuk memperoleh satu pasien dengan respon yang menguntungkan. Nilai NNT didapatkan dengan menghitung 1 dibagi peningkatan keuntungan absolut, semakin kecil NNT adalah semakin baik. *Number needed to be harmed* (NNH) digunakan untuk menilai efek samping terapi. Nilai NNH didapatkan dengan menghitung 1 dibagi peningkatan risiko efek samping absolut, Semakin besar nilai NNH adalah semakin baik.⁽⁵⁾

HASIL

Pada pelacakan pustaka diperoleh 5 penelitian uji klinik yang membandingkan

risperidone dan plasebo untuk terapi autisme pada anak-anak yang dapat diakses *full text*. Tabel 3 dan 4 menunjukkan karakteristik 5 penelitian tersebut di atas.

Penelitian uji klinik dengan randomisasi dilakukan oleh McDougle, *et al*⁽⁷⁾ pada 31 penderita gangguan autisme dewasa. Respon terapi diukur dengan *Global Improvement Scale* dengan skala likert. Perbaikan gejala didapatkan secara bermakna pada kelompok terapi risperidone dibanding plasebo (57% VS 0%, $p < 0,002$). Perbaikan gejala dijumpai pada penurunan perilaku repetitif, agresi, kecemasan, depresi, dan iritabilitas. Efek samping yang terjadi adalah sedasi ringan. Pada seluruh pasien tidak didapatkan efek samping gangguan ekstrapiramidal dan perubahan gambaran EKG.

Tabel 4. Nilai telaah kritis penelitian terapi risperidone untuk autisme

Peneliti (tahun)	Metode	Subyek	Nilai telaah kritis
McDougle, <i>et al</i> (1998) ⁽⁷⁾	Uji klinik randomisasi, buta ganda dengan kontrol plasebo	31 penderita autisme dewasa	85,4%
Masi, <i>et al</i> (2001) ⁽⁸⁾	<i>Open label trial</i> selama 16 minggu	10 pasien epilepsy anak-anak	41,6%
McCracken, <i>et al</i> (2002) ⁽⁹⁾	Uji klinik randomisasi, buta ganda dengan kontrol plasebo	101 anak dengan autisme	93,75%
Aman, <i>et al</i> (2005) ⁽¹⁰⁾	<i>Open label trial</i>	63 anak dengan autisme	45,8%
McDougle, <i>et al</i> , (2005) ⁽¹¹⁾	Uji klinik buta ganda dengan randomisasi (RCT) selama 8 minggu	101 anak dengan autisme	91,6%

Tabel 5. Hasil penelitian terapi risperidone pada autisme

Peneliti (tahun)	Metode	Subyek	Hasil
McDougle (1998) ⁽⁷⁾	RCT dengan dosis risperidone harian 2,9 ± 1,4 mg/ hari	31 penderita autisme dewasa	<ul style="list-style-type: none"> • Perbaikan gejala didapatkan secara bermakna pada kelompok terapi risperidone dibanding plasebo (57% VS 0%, p < 0,002). • Efek samping utama sedasi ringan
McCracken (2002) ⁽⁹⁾	RCT dengan dosis risperidone awal 0,25 mg/ hari	101 anak dengan autisme	Respon positif secara bermakna didapatkan pada kelompok terapi risperidone dibanding kelompok plasebo (69% VS 12%, p < 0,01).
McDougle <i>et al</i> , (2005) ⁽¹¹⁾	Uji klinik buta ganda dengan randomisasi (RCT) selama 8 minggu	101 anak dengan autisme	Terapi risperidone secara signifikan memperbaiki gejala perilaku repetitif dan terbatas, namun tidak memperbaiki kemampuan komunikasi secara signifikan

Keterangan : RCT = *randomized controlled trial*

Penelitian uji klinik acak buta ganda (*randomized clinical trial*) risperidone lebih baru dilakukan oleh McCracken, *et al*⁽⁹⁾ dengan subyek 101 anak autisme yang berusia antara 2-8 tahun. Risperidone diberikan selama 8 minggu dengan dosis 0,5 mg sampai 3,5 mg per hari, dengan plasebo yang identik bagi kelompok kontrol. Respon positif didefinisikan dengan pengurangan skor iritabilitas minimal 25%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa respon positif secara bermakna didapatkan pada kelompok terapi risperidone dibanding kelompok plasebo (69% VS 12%, p < 0,01).

Penelitian Aman, *et al*⁽¹⁰⁾ pada 63 anak dengan autisme menunjukkan bahwa perbaikan pada skala global pada akhir pengamatan tercapai pada 82,5% pasien. Penghentian obat terjadi pada 6 pasien, 5 pasien akibat tidak ada perbaikan yang memuaskan, dan efek samping obat pada 1 orang pasien.

Hasil penelitian McDougle, *et al*⁽¹¹⁾ memperlihatkan terapi risperidone memberikan

perbaikan pada perilaku sensori-motor, respon sensorik, dan afektif. Terapi risperidone tidak bermakna untuk meningkatkan kemampuan berbahasa, dan kedekatan sosial. Tabel 5 dan 6 menunjukkan karakteristik dan hasil penelitian uji klinik penggunaan risperidone untuk terapi autisme.

PEMBAHASAN

Hasil kajian kritis pada dua penelitian uji klinik buta ganda penggunaan risperidone untuk autisme memperlihatkan nilai NNT sebesar 2. Hal ini berarti setiap 2 pasien yang diterapi, akan didapatkan efek respon terapi yang menguntungkan pada 1 orang pasien.

Terapi risperidone untuk gangguan perilaku pada anak-anak dan remaja didukung pula oleh 3 uji klinik dengan jumlah sampel yang cukup besar. Kedua hasil tersebut memperlihatkan bahwa terapi risperidone memberikan perbaikan gejala gangguan perilaku dan disruptif.

Tabel 6. Telaah hasil penelitian risperidone untuk autisme

Efek terapi	McDougle (1998) ⁽⁷⁾	McCracken (2002) ⁽⁹⁾
Respon kelompok terapi (Y)	57%	69%
Respon kelompok plasebo (X)	0%	12%
Peningkatan keuntungan absolut (Y-X)	57%	57%
Peningkatan keuntungan relatif : (Y-X)/Yx100%	-	82%
Number needed to be treated (1/(Y-X))	2	2

Tabel 7. Telaah terhadap kejadian efek samping akibat penggunaan risperidone untuk terapi autisme⁽⁹⁾

Efek samping	Risperidone	Plasebo	Absolute Risk Increase	NNH	p
Penambahan nafsu makan					
Ringan	24 (49%)	13 (25%)	24%	4	0,03
Sedang	12 (24%)	2 (4%)	20%	5	0,01
Kelelahan	29 (59%)	14 (27%)	20%	5	0,003
Mengantuk	24 (49%)	6 (12%)	37%	3	0,001
Meneteskan air liur	13 (27%)	3 (6%)	21%	5	0,05
Dizziness	8 (16%)	2 (4%)	12%	8	0,05
Konstipasi	14 (29%)	6 (12%)	17%	6	0,06
Tremor	7 (14%)	1 (2%)	13%	8	0,06
Takikardi	6 (12%)	1 (2%)	10%	10	0,06

Bermakna bila $p < 0,05$

Penelitian uji acak terkendali oleh Reyes, *et al*⁽¹²⁾ membandingkan penggunaan risperidone dan placebo pada 335 anak dan remaja dengan perilaku disruptif (bentuk gangguan perilaku yang sering teramati pada anak-anak dengan autisme). Hasil penelitian menunjukkan bahwa gejala rekurensi pada kelompok risperidone secara bermakna lebih rendah daripada kelompok kontrol (27% VS 42,3%, $p=0,002$).

Penelitian Findling, *et al*⁽¹³⁾ pada 107 anak dengan gangguan perilaku disruptif dan tingkat intelegensi di bawah rata-rata memperlihatkan bahwa pemberian risperidone efektif untuk mengurangi gejala disruptif. Efek samping utama yang muncul adalah mengantuk (33%), nyeri kepala (33%), dan pertumbuhan berat badan (21%). Hasil serupa ditunjukkan pada penelitian uji klinik buta ganda oleh Aman, *et al*⁽¹⁴⁾ pada 118 anak dengan tingkat intelegensi di bawah rata-rata. Pemberian risperidone efektif dalam memperbaiki gangguan perilaku.

Penelitian McCracken, *et al*⁽⁹⁾ mendapatkan efek samping akibat terapi yang ringan, dan akan menghilang dengan sendirinya setelah beberapa minggu. Efek samping yang utama pada penggunaan risperidone adalah penambahan nafsu makan, mengantuk, kelelahan, dan meneteskan air liur. Efek samping mengantuk memiliki nilai NNH 3, yang berarti akan ada 1 orang yang mengalami efek samping mengantuk

di antara 3 orang yang diterapi risperidone (Tabel 7).

Efek samping konstipasi, pandangan kabur, mulut kering, dan mengantuk disebabkan oleh perangsangan sistem antikolinergik pada pemberian anti psikotik. Sifat penghambatan histamin akan menyebabkan penambahan berat badan dan mengantuk. Sifat antagonistik pada reseptor alfa satu akan menyebabkan penurunan tekanan darah, *dizziness*, dan mengantuk.^(15,16) Hasil yang konsisten ditunjukkan pada penelitian yang dilakukan pada anak-anak, pemberian risperidone mampu menaikkan berat badan sebanyak 2,7 kg dibandingkan kelompok kontrol 1,0 kg.⁽¹⁷⁾ Untuk mencegah terjadinya kenaikan berat badan anak-anak dianjurkan untuk diet dan melakukan aktifitas olahraga.⁽¹⁸⁾ Efek samping yang terjadi dapat sembuh sendiri (*self-limiting*) atau dapat ditanggulangi dengan cara mengurangi dosis pemberian risperidone. Efektifitas yang menjanjikan dari risperidone ini memberikan harapan untuk mengobati anak-anak yang mengalami gangguan perilaku pada autisme.

KESIMPULAN

Autisme merupakan kelainan yang kompleks, terutama ditandai oleh gangguan fungsi berbahasa, interkasi sosial, dan gangguan

perilaku. Penatalaksanaan farmakologis dengan prinsip menyeimbangkan fungsi neurotransmitter merupakan dasar pendekatan terapi yang rasional. Beberapa penelitian menunjukkan efektivitas terapi antagonis sistem dopaminergik pada autisme. Tiga buah uji klinik randomisasi membuktikan bahwa terapi risperidone efektif dan relatif aman untuk terapi autisme.

Daftar Pustaka

- Herman A. Neurobiological insights into infantile autism. In: *The Harvard brain*. Spring; 1996. p. 19-25. Available at: <http://www.hcs.harvard.edu/~husn/BRAIN/vol3/contents.html>. Accessed April 1, 2006.
- Rapin I. Autism: current concept. *N Engl J Med* 1997; 337: 97-104.
- Perry P, Kuperman S. Pediatric psychopharmacology: autism, clinical psychopharmacology Seminar. University of Iowa ; 2003.
- Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. How to use an article about therapy and prevention. *JAMA* 1995; 27: 59-63.
- Dixon RA, Munro JF, Silcocks PB. *The evidence based medicine: critical appraisal for clinical problem solving*. Oxford: Read Educational and Professional Publishing Ltd. Oxford; 1997.
- SIGN. Level of evidence and recommendation. Scottish Intercollegiate Guideline Network, 2001. Available at: <http://www.sign.ac.uk>. Accessed April 7, 2006.
- McDougle CJ, Holmes JP, Carlson DC, Pelton GH, Cohen DJ, Price LH, et al. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone in adults with autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *Ach Gen Psychiatry* 1998; 53: 633-41.
- Masi A, Cosenza A, Mucci M, De Vito G. Risperidone monotherapy in preschool children with pervasive developmental disorders. *J Child Neurol* 2001; 16: 395-400.
- McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, Hong D, Aman MG, et al. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med* 2002; 347: 314-1.
- Research units on pediatric psychopharmacology autism network. Risperidone treatment of autistic disorder: longer term benefits and blinded discontinuation after 6 months. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1361-9.
- McDougle MJ, Scahill L, Aman MG, McCracken JT, Tierney E, Davies M, et al. Risperidone for the core symptom domains of autism: results from the study by the Autism Network of the Research Units on Pediatric Psychopharmacology. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1142-8.
- Reyes M, Buitelaar J, Toren P, Augustyns I. A randomized, double blind, placebo controlled study of risperidone maintenance treatment in children and adolescents with disruptive behavior disorder. *Am J Psychiatry* 2006; 163:402-10.
- Findling RL, Aman MG, Eerdeken M. Long term, open label study of risperidone in children with severe disruptive behaviors and below average IQ. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1677-84.
- Aman MG, Smedt GD, Derivan A, Lyons B. Double-blind, placebo-controlled study of risperidone for the treatment of disruptive behaviors in children with subaverage intelligence. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1337-46.
- Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC. *Molecular neuropharmacology: a foundation for clinical neuroscience*. New York: McGraw-Hill Companies; 2001.
- Jones HM, Pilowsky LS. Dopamine and antipsychotic drug action revisited. *Br J Psychiatry* 2002; 181: 271-5.
- Shea S, Turgay A, Carroll A, Schulz M, Orlik H, Smith I, et al. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics* 2004; 114: 634-41.
- Turgay A, Binder C, Snyder R, Fisman S. Long-term safety and efficacy of risperidone for the treatment of disruptive behavior disorders in children with subaverage IQs. *Pediatrics* 2002; 110.