

# Peran Adiponektin Serum pada Pasien Skizofrenia Terapi Antipsikotik

Rika Amran<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah

\*Email : [rikaamran1974@gmail.com](mailto:rikaamran1974@gmail.com)

## Abstrak

Skizofrenia adalah gangguan fungsi mental dengan gejala gangguan persepsi (delusi, waham), dan gangguan realitas. Terapi untuk skizofrenia adalah antipsikotik. Rekomendasi untuk penggunaan anti psikotik grup 1 (APG 1) karena memiliki efek samping metabolik yang rendah tetapi memiliki efek ekstrapiramidal yang tinggi. Sedangkan, anti psikotik grup2 (APG 2) memiliki efek ekstrapiramidal yang rendah namun dapat menyebabkan penambahan berat badan dan perubahan metabolisme yang signifikan yang dapat meningkatkan risiko diabetes dan meningkatkan kadar kolesterol. Obat antipsikotik yang bertindak sebagai antagonis pada reseptor dopamin D2 di Jalur tuberoinfendibular sehingga dapat merangsang pelepasan prolaktin. Prolaktin tersebut berkaitan dengan perkembangan diabetes melitus tipe 2 melalui jalur pensinyalan insulin. Kemudian, prolaktin mempengaruhi produksi adipokin dengan menekan produksi adiponektin. Adiponektin adalah protein turunan adiposa yang berkaitan dengan sensitivitas insulin, penambahan berat badan, dan antiinflamasi. temuan menunjukkan bahwa pasien skizofrenia sering memiliki kadar adiponektin yang lebih rendah daripada orang sehat.

**Kata kunci :** Skizofrenia, adiponektin, anti psikotik

## Abstract

*Schizophrenia is a mental function disorder with symptoms of perception disorders (delusions, delusions) and reality disorders. Therapy for schizophrenia is antipsychotics. Recommendation for the use of group 1 anti-psychotics (APG 1) because they have low metabolic side effects but have high extrapyramidal effects. Meanwhile, group 2 anti-psychotics (APG 2) have low extrapyramidal effects but can cause weight gain and significant metabolic changes which can increase the risk of diabetes and increase cholesterol levels. Antipsychotic drugs that act as antagonists at the dopamine D2 receptor in the tuberoinfendibular pathway so that they can stimulate the release of prolactin. Prolactin is related to the development of type 2 diabetes mellitus through the insulin signaling pathway. Then, prolactin affects adipokine production by suppressing adiponektin production. Adiponektin is an adipose-derived protein that is associated with insulin sensitivity, weight gain, and anti-inflammation. findings show that schizophrenia patients often have lower adiponektin levels than healthy people.*

**Keyword :** Schizophrenia, adiponektin, anti-psychotic

## **I. PENDAHULUAN**

Skizofrenia adalah gangguan fungsi mental dengan gejala gangguan persepsi (delusi, waham), dan gangguan realitas.<sup>1</sup> Terapi untuk skizofrenia adalah antipsikotik.<sup>3</sup> Pada tahun 1950 antipsikotik generasi pertama (APG 1) diproduksi oleh perusahaan farmasi Prancis *Rhône-Poulenc* dan diperkenalkan ke dalam praktik klinis di Prancis pada tahun 1952.<sup>4</sup> Cara kerja APG 1 yaitu dengan memblokir reseptor reseptor dopamin (D2).<sup>5</sup>

Antipsikotik ini memblokir sekitar 65% hingga 80% reseptor D2 di striatum dan saluran dopamin lain di otak. Klorpromazin, haloperidole, fluphenazine, thioridazine merupakan contoh dari APG 1.<sup>6</sup> Rekomendasi untuk penggunaan APG 1 karena memiliki efek samping metabolik yang rendah tetapi memiliki efek ekstrapiramidal yang tinggi. Sedangkan, APG 2 memiliki efek ekstrapiramidal yang rendah namun dapat menyebabkan penambahan berat badan dan perubahan metabolisme yang signifikan yang dapat meningkatkan risiko diabetes dan meningkatkan kadar kolesterol.<sup>3</sup>

Menurut hasil penelitian Bai et al, Hanssens et al, Tsai et al, menunjukkan bahwa orang yang memakai olanzapine memiliki kadar adiponektin yang lebih rendah.<sup>7</sup> Adiponektin adalah adipokin yang memiliki efek anti inflamasi dan anti aterogenik yang berperan dalam sensitisasi insulin pada jaringan adiposa.<sup>8</sup> Adiponektin beredar dalam kisaran sekitar 5 sampai 30 µg/mL.<sup>9</sup>

Antipsikotik memiliki efek langsung pada hati (meningkatkan lipogenesis, produksi glukosa), jaringan adiposa (meningkatkan adipogenesis, lipogenesis dan sitokin pro-inflamasi), otot rangka (mengurangi penyerapan glukosa). Antipsikotik juga dapat menurunkan fungsi pankreas, mengganggu sekresi insulin atau glukagon dan menekan kompensasi pulau pankreas. Efek ini dapat

memediasi hiperglikemia, diabetes dan dislipidemia.<sup>8</sup>

Selain sebagai penyimpan energi, jaringan adiposa juga menyekresikan adipokin yang dapat berfungsi sebagai hormon, sehingga jaringan adiposa dapat dianggap suatu jaringan endokrin. Adiponektin menurunkan sintesis lemak dan produksi glukosa di dalam hati yang berdampak terjadinya penurunan konsentrasi asam lemak dan glukosa di darah. Di samping itu, terjadi penurunan produksi trigliserida dan oksidasi lemak yang mengakibatkan peningkatan pelepasan energi oleh otot. Pada obesitas, sel lemak yang mengalami hipertropi akibat diet kaya lemak, menyebabkan penurunan produksi dan sekresi hormon insulin serta meningkatkan resistensi insulin.<sup>10</sup>

## **II. PERAN ADIPONEKTIN PADA SKIZOFRENIA**

Pada kondisi normal, kadar adiponektin dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti jumlah sel lemak, indeks massa tubuh, dan asupan energi. Indeks massa tubuh (IMT) memiliki korelasi dengan kadar adiponektin.<sup>11</sup> Kadar adiponektin akan menurun apabila massa lemak tubuh meningkat.<sup>12</sup> Beberapa studi telah menunjukkan adanya pengaruh antara kadar adiponektin dan risiko skizofrenia, dengan temuan menunjukkan bahwa pasien skizofrenia sering memiliki kadar adiponektin yang lebih rendah daripada orang sehat.<sup>13</sup>

Adiponektin adalah protein turunan adiposa yang berkaitan dengan sensitivitas insulin, penambahan berat badan, dan antiinflamasi.<sup>15</sup> Adiponektin menurunkan produksi glukosa di hati dan meningkatkan efek insulin pada hati, sehingga sensitivitas insulin juga meningkat. Adiposit tidak hanya menyimpan lemak, tetapi juga mengeluarkan berbagai molekul bioaktif yang dikenal dengan adipokin, salah satunya adalah adiponektin.

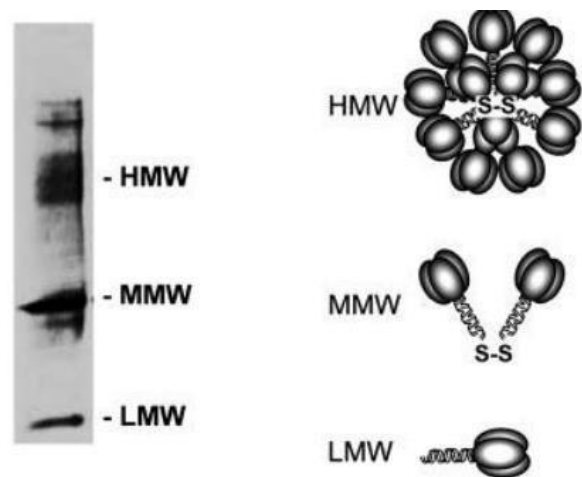
Fungsi utama jaringan adiposa adalah untuk menyimpan lipid. Kemampuannya untuk menyimpan makanan berlebih dan mengeluarkannya saat dibutuhkan membuat adiposa sangat penting dalam mengatur homeostasis energi. Jaringan adiposa tidak hanya menyimpan energi tetapi juga mengeluarkan adipokin yang dapat berperan sebagai hormon, sehingga jaringan adiposa dapat dianggap sebagai jaringan endokrin, parakrin dan autokrin.<sup>10</sup>

Terdapat dua macam reseptor pada adiponektin yang disebut adipoR1 dan adipoR2. AdipoR1 banyak ditemukan di sel otot, mempunyai afinitas yang kuat dengan adiponektin bentuk globular dan afinitas yang lemah dengan adiponektin bentuk utuh (full-length), sedangkan AdipoR2 banyak ditemukan di sel hepar dan memiliki ikatan yang sedang (moderate) dengan kedua bentuk adiponektin.<sup>16</sup>

Reseptor adiponektin AdipoR1 bekerja melalui jalur adeno *monophospat protein kinase* (AMPK) sehingga menghambat oksidasi asam lemak. Sedangkan AdipoR2 bekerja melalui *peroxisome proliferator-activated receptor alpha* (PPAR- $\alpha$ ) yang kemudian merangsang oksidasi asam lemak. Kedua reseptor tersebut dalam aktivasinya berikatan dan tergantung dari berat molekul adiponektin.<sup>17</sup>

Adiponektin disekresikan dari jaringan adiposa dan bersirkulasi dalam bentuk multimerik setelah mengalami multimerisasi. Adiponektin digolongkan menjadi tiga tipe berdasarkan berat molekul. Tiga tipe tersebut *low molecule weight* (LMW) atau berat molekul rendah yang terdiri dari monomer, dimer, dan dengan berat molekul 67 kDa dalam bentuk trimer, *medium molecule weight* (MMW) atau berat molekul sedang dengan berat molekul 136 kDa dalam bentuk heksamer, dan *high molecule weight* (HMW) atau berat molekul tinggi dengan berat molekul >300 atau 400

kDa dalam bentuk multimer yang terdiri dari 12-18 subunit kompleks.<sup>17</sup>



**GAMBAR 1 STRUKTUR ADIPONEKTIN.**

HMW *high molecule weight* atau berat molekul tinggi, MMW *medium molecule weight* atau berat molekul sedang, LMW *low molecule weight* atau berat molekul rendah.<sup>41</sup>

Sampai saat ini, adiponektin merupakan salah satu adipokin terbaik yang berpotensi besar untuk berkembangnya beberapa penyakit. Selain sensitivitas insulin, adiponektin juga bersifat antiradang, antiaterogenik, antidiabetes, antiobesitas, antifibrosis, dan antikanker.<sup>10</sup>

### III. PENGARUH KADAR ADIPONEKTIN PADA BERAT BADAN OLEH ANTIPSİKOTIK

Obat antipsikotik yang bertindak sebagai antagonis pada reseptor dopamin D2 di Jalur tuberoinfundibular sehingga dapat merangsang pelepasan prolaktin. Prolaktin tersebut berkaitan dengan perkembangan diabetes melitus tipe 2 melalui jalur pensinyalan insulin. Kemudian, prolaktin mempengaruhi produksi adipokin dengan menekan produksi adiponektin.<sup>9</sup>

Semakin rendah indeks masa tubuh maka kadar adiponektin akan semakin tinggi. Kadar adiponektin akan meningkat apabila massa lemak tubuh menurun. Dan semakin tinggi indeks masa tubuh maka kadar adiponektin semakin rendah. Kadar

adiponektin akan menurun apabila massa lemak tubuh meningkat.<sup>12</sup>

Beberapa studi telah menunjukkan adanya pengaruh antara kadar adiponektin dan risiko skizofrenia, dengan temuan menunjukkan bahwa pasien skizofrenia sering memiliki kadar adiponektin yang lebih rendah daripada orang sehat.<sup>13</sup> Terutama pada Olanzapine dan clozapine membawa risiko kenaikan berat badan terbesar dalam APG 2 untuk pengobatan skizofrenia.<sup>12</sup>

Semua antipsikotik diduga menyebabkan efek samping metabolik dengan mengaktifkan *Mothers against decapentaplegic homolog* (SMAD3) kemudian menyebabkan efek neurologis yang mengaktifkan jalur TGFbeta yang merupakan mekanisme seluler yang mengatur banyak proses biologis termasuk pertumbuhan sel, peradangan dan pensinyalan insulin.<sup>13</sup>

Pada beberapa penelitian, dilaporkan bahwa polifarmasi antipsikotik dapat menyebabkan *adverse drug event* (ADE) berupa sindroma metabolik. Sindroma metabolik merupakan suatu kumpulan faktor risiko metabolik yaitu peningkatan indeks masa tubuh (IMT), peningkatan tekanan darah, peningkatan trigliserida plasma puasa, penurunan kadar kolesterol *high density lipoprotein* (HDL), dan peningkatan gula darah. Kejadian sindroma metabolik diawali peningkatan IMT 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.<sup>27</sup>

#### IV. KESIMPULAN

Adanya pengaruh antara obesitas dan adiponektin dalam sirkulasi, yaitu konsentrasi adiponektin akan meningkat secara signifikan dengan menurunnya berat

badan. Pada obesitas, sekresi adiponektin menurun, yang meningkatkan kejadian sindrom metabolik.<sup>10</sup>

Mekanisme peningkatan berat badan sangat berpengaruh pada patogenesis sindroma metabolik, secara tidak langsung hambatan pada reseptor neurobiologi di otak mampu meningkatkan rasa lapar. Kombinasi risperidon dan klozapin memiliki efek mutatif terhadap reseptor serotonin (5HT<sub>2C</sub>) dan LEP2548 A/G yang menyebabkan peningkatan berat badan dalam waktu 6–16 minggu. Efek kombinasi APG 2 juga menurunkan sensitivitas insulin (*independent weight gain*) dan menurunkan kadar hormon adiponektin sebagai regulator homeostasis lipid plasma dalam waktu 4–14 minggu. Hormon adiponektin diketahui dapat meningkatkan metabolisme trigliserida dan meningkatkan sintesis HDL-C.<sup>20</sup>

Penurunan kadar adiponektin tidak tergantung pada indeks massa tubuh, tetapi dikaitkan dengan adanya perubahan metabolik, sensitivitas insulin, penyakit kardiovaskular, dan obesitas pada pasien yang menggunakan antipsikotik atipikal.<sup>59,61</sup> Karena pada penelitian ini didapatkan pasien menggunakan antipsikotik terbanyak yaitu antipsikotik atipikal, yang dimana antipsikotik atipikal juga menurunkan sensitivitas insulin (*independent weight gain*) dan menurunkan kadar adiponektin sebagai regulator homeostasis lipid plasma.<sup>2</sup>

Antipsikotik yang bertindak sebagai antagonis pada reseptor dopamin D<sub>2</sub> di jalur tuberoinfundibular sehingga dapat merangsang pelepasan prolaktin. Prolaktin tersebut berkaitan dengan jalur pensinyalan insulin. Kemudian, prolaktin mempengaruhi produksi adipokin dengan menekan produksi adiponektin.<sup>15</sup>

Kebiasaan merokok dapat mempengaruhi metabolisme obat antipsikotik dikarenakan komponen berbahaya yang terkandung di rokok seperti nikotin dan senyawa *Polycyclic*

*Aromatic Hydrocarbons* yang kemudian menyebabkan terjadinya penurunan kadar obat tentunya akan berpengaruh pada kadar adiponektin didalam tubuh.<sup>23</sup> Reseptor nikotin ditemukan di seluruh organ neuron dan non- neuronal atau viseral yaitu reseptor nikotinat asetilkolin. Reseptor ini berperan dalam signalling pada sistem saraf pusat dan perifer serta beberapa jaringan metabolik, seperti pankreas, jaringan adiposa, makrofag, hati, dan otot rangka. Nikotin pada asap rokok secara langsung dapat menghambat sekresi dan ekspresi dari adiponektin pada adiposit. Intensitas merokok mempengaruhi kadar adiponektin melalui lipolisi dan terjadinya hipoadiponektinemia melalui peningkatan produksi Tumor necrosis alpha (TNF $\alpha$ ) dan Interleukin-6 (IL-6).<sup>22</sup>

Dalam sebuah literatur *European Psychiatry* tahun 2015 oleh Hanssens dkk menyebutkan di antara pasien skizofrenia yang menjalani pengobatan klopazine dan olanzapine memiliki kadar adiponektin lebih rendah. Pada penelitian yang dilakukan oleh Francesco Bartoli di Italy dan UK juga menyebutkan bahwa pasien skizofrenia yang memakai antipsikotik atipikal memiliki kadar adiponektin yang jauh lebih rendah dibandingkan pasien dalam kelompok kontrol, khususnya penggunaan klopazine dan olanzapine karena antipsikotik ini sangat terkait dengan diabetes, dislipidemia, obesitas dan sindrom metabolik.<sup>7</sup>

Hipoadiponektinemia dikaitkan dengan sindrom metabolik terutama pada pasien skizofrenia yang berjenis kelamin laki-laki dan mengkonsumsi klopazine. Semakin rendah indeks massa tubuh maka kadar adiponektin akan semakin tinggi. Kadar adiponektin akan meningkat apabila massa lemak tubuh menurun.<sup>12</sup>

Adiponektin adalah protein turunan adiposa yang berkaitan dengan sensitivitas insulin, penambahan berat badan, dan antiinflamasi.<sup>15</sup> Terdapat dua reseptor adiponektin untuk proses

metabolisme yaitu AdipoR1 dan AdipoR2.<sup>24</sup> Adiponektin mengurangi produksi glukosa hati dan mempotensiasi efek insulin pada hati sehingga meningkatkan sensitivitas insulin. AdipoR1 banyak ditemukan di sel otot dan AdipoR2 banyak ditemukan di sel hepar.<sup>16</sup>

Adiponektin digolongkan menjadi tiga tipe berdasarkan berat molekul. Tiga tipe tersebut *low molecule weight* (LMW) atau berat molekul rendah yang terdiri dari monomer, dimer, dan dengan berat molekul 67 kDa dalam bentuk trimer, *medium molecule weight* (MMW) atau berat molekul sedang dengan berat molekul 136 kDa dalam bentuk heksamer, dan *high molecule weight* (HMW) atau berat molekul tinggi dengan berat molekul >300 atau 400 kDa dalam bentuk multimer.<sup>17</sup>

Isoform adiponektin yang berbeda menghubungkan efek yang berbeda pada berbagai jaringan dan organ. Misalnya, isoform *high molecule weight* (HMW) yang paling aktif secara biologis mengendalikan efek pro-inflamasi adiponektin, sedangkan isoform *low molecule weight* (LMW) mengendalikan aktivitas anti-inflamasinya.<sup>9</sup>

Jaringan adiposa yang berlebihan dalam area abdomen dan di sekeliling intestinal dan hati yaitu pada obesitas abdominal memiliki peningkatan risiko diabetes tipe dua, hipertensi, dislipidemia, penyakit jantung koroner, dan sindrom metabolik, bahkan ketika indeks massa tubuh masih dalam kisaran normal.<sup>25</sup>

Dalam penelitian yang dilakukan oleh J.-P. Klemettila dkk di Rumah Sakit Satakunta, Pirkanmaa dan Seinäjoki di Finlandia Barat pada tahun 2014 menyebutkan bahwa kadar adiponektin cenderung dikaitkan dengan indeks massa tubuh pada pasien perempuan. Perempuan memiliki kadar adiponektin yang lebih tinggi dibanding laki laki namun tidak ditemukan perbedaan gender dalam rata-rata kadar adiponektin. Hal ini menunjukkan

peran adiponektin dalam respons yang bergantung pada gender terhadap asupan makanan dan sebagai prediktor perubahan distribusi lemak.<sup>26</sup>

Pada pasien dengan obesitas dan sindrom metabolik berhubungan erat dengan inflamasi kronik derajat rendah yang ditandai oleh infiltrasi makrofag di jaringan lemak. Pada sitokin anti-inflamasi seperti adiponektin akan mengalami penurunan dikarenakan sifat adiponektin yang berperan dalam efek perbaikan sensitivitas insulin, antiinflamasi dan anti-aterogenik sehingga pada peradangan kronis yang disebabkan oleh obesitas akan menghambat produksi adiponektin.

Adiponektin yang berperan sebagai mediator antiinflamasi akan meningkat bersamaan dengan menurunnya berat badan pada pasien dengan obesitas. Penurunan berat badan pada pasien dengan obesitas sangat diperlukan dalam mekanisme imun tubuh. Pembentukan sitokin anti-inflamasi adiponektin akan membaik pada pasien dengan obesitas dapat dilakukan dengan olahraga teratur, menjaga aktivitas fisik, menjaga pola makan yang sehat, istirahat yang cukup, serta menjaga pola hidup untuk mengurangi berat badan.<sup>28</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Asri Subarjati pada tahun 2015 menyebutkan Penurunan kadar adiponektin terjadi karena ada interaksi antara faktor genetik dan lingkungan, seperti asupan tinggi lemak yang menyebabkan terjadinya obesitas.<sup>26</sup> Sehingga pada penelitian ini menunjukkan bahwa kadar adiponektin berperan dalam metabolisme pada pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi antipsikotik.

#### DAFTAR PUSTAKA

[1]. Yogyakarta Istichomah Di. The Effectiveness Of Family Knowledge About Schizophrenia Toward Frequency Of Recurrence Of Schizophrenic Family Members At Poly Mental Grhasia Mental Hospital. 2019.

[2]. Pardede, Riandi R, Emanuel P. Ekspresi Emosi Keluarga Dengan Frekuensi Kekambuhan Pasien Skizofrenia Emotional Expression Family With The Frequency Of Recurrence Of Patients With Schizophrenia. *Idea Nurs J* 2016; Vii: 53–61.

[3]. Rognoni C, Bertolani A, Jommi C. Second-Generation Antipsychotic Drugs For Patients With Schizophrenia: Systematic Literature Review And Meta- Analysis Of Metabolic And Cardiovascular Side Effects. *Clin. Drug Investig.* 2021; 41: 303–319.

[4]. Haddad Pm, Correll Cu. The Acute Efficacy Of Antipsychotics In Schizophrenia: A Review Of Recent Meta-Analyses. *Ther Adv Psychopharmacol* 2018; 8: 303–318.

[5]. Christian Lukas D. Referat Efek Samping Obat Antipsikotik. 2016.

[6]. Hafifah A, Puspitasari Im, Sinuraya Rk, Farmasi F, Padjadjaran U. *Farmaka Farmaka*. 2012; 16: 210–232.

[7]. Bartoli F, Crocamo C, Clerici M, Carrà G. Second-Generation Antipsychotics And Adiponectin Levels In Schizophrenia: A Comparative Meta-Analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 25: 1767–1774.

[8]. Widjaja Na, Prihaningtyas Ra, Hanindita Mh, Irawan R. Attribution- Noncommercial-Sharealike License (Cc By-Nc-Sa 4.0). *Lingkar Pinggang Dan Adiponektin Pada Remaja Obesitas Waist Circumference And Adiponectin In Obese Adolescents. Media Gizi Indones* 2020; 15: 88–93.

[9]. Fiaschi T. Mechanisms Of Adiponectin Action. 2019. Doi:10.3390/Ijms20122894.

[10]. Fisiologi Kd. Adipocyte Konsep Dasar Fisiologi Dan Patologi. [www.ijcea.org](http://www.ijcea.org).

[11]. Akhriani, M., Fadhilah, E., & Kurniasari Fn. *Indonesian Journal Of Human Nutrition. Indones J Hum Nutr* 2019; 3: 29–40.

[12]. Cahyani Di. Of Nutrition Nutrition College , *Journal Of Nutrition College , Volume 4 , Nomor 2 , Tahun 2015. J Nutr Coll* 2015; 4: 526–569.

[13]. Enache D, Winblad B. A Clinical Perspective On The Role Of Adipokines In Mental Disorders. *J Clin Med* 2014; 4: 1350–1361.

[14]. Siafis S, Tzachanis D, Samara M, Papazisis G. Antipsychotic Drugs: From Receptor-Binding Profiles To Metabolic Side Effects. *Curr Neuropharmacol* 2017; 16: 1210–1223

[15]. Chen Cya, Goh Kk, Chen Ch, Lu Mi. The Role Of Adiponectin In The Pathogenesis Of Metabolic Disturbances In Patients With Schizophrenia. *Front Psychiatry* 2021; 11: 1–11.

[16]. Aktas G, Sit M, Tekce H. New Adipokines: Leptin, Adiponectin And Omentin. *Abant Med J* 2013; 2: 56–62.

- [17]. Hafizuddin H, Karja Nwk, Praharani L, Setiadi Ma. Adiponectin: Potential Protein Hormone As A Candidate Biomarker For Male Fertility. *Indones Bull Anim Vet Sci* 2019; 29: 183.
- [18]. 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: 771–781.
- [19]. Hasni D, Sona A, Anissa M, Heppy F. Identifikasi Keluhan Peningkatan Berat Badan Pada Pasien Skizofrenia Yang Mendapat Terapi Antipsikotik Di Rsj Hb. Saanin Padang. *J Kedokt Dan Kesehat* 2020; 16: 6
- [20]. Al Farizi Gr, Perwitasari Da, Dania H, Barliana Mi, Yuliani S. Adverse Events Of Risperidone And Clozapine Combination Therapy On Schizophrenic Patients At Magelang Mental Hospital. *Indones J Clin Pharm* 2021; 10: 159–171.
- [21]. Mednova Ia, Boiko As, Kornetova Eg, Parshukova Da, Semke A V., Bokhan Na Et Al. Adipocytokines And Metabolic Syndrome In Patients With Schizophrenia. *Metabolites* 2020; 10: 1–13
- [22]. Harsa Sv. Shenia Verinda Harsa | Pengaruh Paparan Asap Rokok Terhadap Kadar Hormon Adiponektin Sebagai Faktor Risiko Terjadinya Diabetes Melitus Tipe 2 Pengaruh Paparan Asap Rokok Terhadap Kadar Hormon Adiponektin Sebagai Faktor Risiko Terjadinya Diabetes Melitus T. 2020; 9:69–76.
- [23]. Rahman Ao. Pengaruh Rokok Pada Metabolisme Obat. *Jambi Med J J Kedokt Dan Kesehat* 2015; Vol. 3 No. Doi:<https://doi.org/10.22437/Jmj.V3i1.2722>.
- [24]. Nguyen Tmd. Adiponectin: Role In Physiology And Pathophysiology. *Int J Prev Med* Doi:10.4103/Ijpv.m.Ijpv.m\_193\_20.
- [25]. Subarjati A, Nuryanto N. Hubungan Indeks Massa Tubuh Dengan Kadar Leptin Dan Adiponektin. *J Nutr Coll* 2015; 4: 428–434.
- [26]. Klemettilä Jp, Kampman O, Seppälä N, Viikki M, Hämäläinen M, Moilanen E Et Al. Association Study Of The Htr2c, Leptin And Adiponectin Genes And Serum Marker Analyses In Clozapine Treated Long-Term Patients With Schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2015; 30: 296–302
- [27]. Keluarga K, Merawat D, Skizofrenia K. Non Probability Sampling. 2020; 7:25–29
- [28]. Hidayat H, Parawansa Is. Korelasi Sitokin Interleukin 6 (Il 6) Dengan Adiponektin Pada Penderita Obesitas Dengan Sindroma Metabolik. *J Ilmu Kedokt Dan Kesehat* 2022; 8: 466–475.