

## BAB II

### KAJIAN PUSTAKA DAN KERANGKA PEMIKIRAN

#### 2.1 Kajian Pustaka

##### 2.1.1 Skizofrenia

###### 2.1.1.1 Definisi Skizofrenia

Skizofrenia adalah gangguan jiwa berat yang ditandai dengan gangguan realita seperti waham dan halusinasi.<sup>6</sup>

Skizofrenia juga merupakan salah satu gangguan psikotik yang kronik, sering mereda, namun sering hilang timbul dengan manifestasi klinik yang amat luas variasinya. Penyesuaian pramorbid, gejala dan perjalanan penyakit yang amat bervariasi juga.<sup>2</sup>

###### 2.1.1.2 Epidemiologi Skizofrenia

Skizofrenia adalah gejala neuropsikiatri yang tidak diketahui secara pasti penyebabnya. Skizofrenia mempengaruhi laki-laki dan perempuan secara seimbang. Saat ini diperkirakan ada 2,2 juta pasien hidup dengan skizofrenia di Amerika Serikat, dan sekitar 300.000 pasien dirawat di rumah sakit. Skizofrenia biasanya terjadi di usia produktif yaitu masa remaja akhir atau awal dewasa (18-25 tahun). Prevalensi lebih banyak penderita laki-laki dan usia muda.<sup>2</sup>

Studi Epidemiologic Catchment Area (ECA) yang disponsori National Institute of Mental Health (NIMH) melaporkan prevalensi seumur hidup sebesar 0,6 sampai 0,9 persen. Menurut DSM-V-TR insidensi tahunan skizofrenia berkisar antara 0,5 sampai 5,0 per 10.000 dengan beberapa variasi geografik. Skizofrenia ditemukan pada semua masyarakat dan area geografis, angka insidens, serta prevalensinya secara kasar merata di seluruh dunia. Di Amerika Serikat kurang lebih 0,05 persen populasi total menjalani Pengobatan skizofrenia setiap tahun dan hanya sekitar setengah dari semua pasien skizofrenia yang mendapatkan pengobatan, meskipun penyakit ini tergolong dalam penyakit yang berat.<sup>2</sup>

Pengobatan skizofrenia setiap tahun dan hanya sekitar setengah dari semua pasien skizofrenia yang mendapatkan pengobatan, meskipun penyakit ini tergolong dalam penyakit yang berat.<sup>2</sup>

Data Riskesdas tahun 2013 menyatakan prevalensi gangguan jiwa berat, seperti skizofrenia diperkirakan mencapai sekitar 400.000 jiwa atau sebanyak 1,7 per 1.000 penduduk, dan di Jawa Barat diperkirakan yang mengalami gangguan jiwa tercatat sebanyak 4.324.221 jiwa dari total penduduk 46.497.000 jiwa.<sup>5</sup>

### 2.1.1.3 Etiologi Skizofrenia

#### 1) Faktor Genetik

Faktor Genetik terhitung menjadi suatu faktor utama untuk penyakit skizofrenia. Kemampuan menurun pada generasi selanjutnya skizofrenia secara genetik berkisar 60-80%. Penelitian genetika molekuler telah mengidentifikasi gen yang terbukti paling berperan antara lain :

- a) Neuregulin (NRG1) pada kromosom 8p21-22 yang memiliki peran ganda dalam perkembangan otak, plastisitas sinaptik dan sinyal glutamat.
- b) Dysbindin (DTNBP1) pada kromosom 6p22 yang membantu mengatur pelepasan glutamat.
- c) DISC1 (Disrupted In Schizophrenia) yaitu sebuah kromosom translokasi seimbang (1,11) (q42;q14.3) yang memiliki peran ganda dalam sinyal sinaptik dan fungsi sel.<sup>2,3,6</sup>

## 2) Faktor Biokimia

- a) Aktivitas berlebihan dopaminergik.

Formulasi sederhana dari hipotesis dopamin pada pasien skizofrenia adalah bahwa skizofrenia merupakan hasil dari aktivitas dopaminergik yang berlebihan. Teori ini timbul dari dua pengamatan. Pertama, efikasi dan potensi dari obat-obatan anti-psikotik (yaitu, antagonis reseptor dopamin (DRAs) yang memiliki kemampuan bertindak sebagai antagonis dari reseptor Dopamin tipe 2 (D2). Kedua, obat-obatan yang meningkatkan aktivitas dopaminergik, terutama kokain dan amfetamin merupakan psikotomimetik yang berarti cenderung menghasilkan manifestasi seperti gejala psikosis, seperti halusinasi visual, distorsi persepsi, dan perilaku mirip skizofrenia. Bukti menunjukkan bahwa skizofrenia berhubungan dengan stimulasi berlebihan dari dopamin D2 dan kurangnya stimulasi D1 pada korteks prefrontal.

Pelepasan secara berlebihan senyawa dopamin pada pasien skizofrenia telah dihubungkan dengan beratnya gejala positif pada pasien. Hasil Position Emission Tomography (PET) Scan pada reseptor dopamin menunjukkan peningkatan reseptor D2 di nukleus kaudatus pasien skizofrenia yang bebas obat.

Penelitian lain menunjukkan peningkatan konsentrasi dopamin di amigdala dan peningkatan jumlah reseptor dopamin tipe 4 di korteks entorhina.<sup>2,3,6</sup>

b) Serotonin

Serotonin merupakan sistem neurotransmitter yang berfungsi sebagai pusat pengatur emosi, perilaku dan akan bermasalah pada pasien skizofrenia. Penelitian terkini menyatakan bahwa jumlah serotonin yang berlebih menyebabkan gejala positif dan negatif skizofrenia. Serotonin yang kuat menjadi antagonis dari clozapin dan obat-obat generasi kedua yang memiliki fungsi menurunkan gejala positif dan negatif skizofrenia.<sup>2,3,6</sup>

c) Norepinefrin

Norepinefrin pada orang dengan skizofrenia mengalami peningkatan dibandingkan dengan orang normal. Norepinefrin yang meningkat dikaitkan dengan gejala-gejala psikotik yang muncul pada pasien dari terganggunya kepuasan emosi dan mengalami penurunan akan kesenangan, telah lama menjadi ciri utama dari skizofrenia. Degenerasi selektif bagian norepinefrin dapat menjelaskan gejala-gejala yang muncul pada skizofrenia.<sup>2,3,6</sup>

d) GABA

Penelitian menunjukkan bahwa beberapa pasien skizofrenia kehilangan neuron-neuron GABAergik di Hippocampus. GABA memiliki peran regulasi pada aktivitas dopamin, dan hilangnya peran inhibisi terhadap neuron dopaminergik pada neuron GABAergik dapat menyebabkan hiperaktivitas pada neuron dopaminergic.<sup>2,3,6</sup>

### 3) Model diatesis-stress

Suatu model untuk integrasi faktor biologis dan faktor psikososial dan lingkungan adalah model diatesis-stress. Model ini menjelaskan bahwa seseorang mungkin memiliki suatu kerentanan spesifik (diatesis) yang jika dipapar oleh pengaruh lingkungan yang menimbulkan stres akan memungkinkan perkembangan gejala skizofrenia. Penelitian menyebutkan bahwa model diathesis stress sangat erat kaitannya dengan ekspresi emosi seseorang .<sup>2,3,6</sup>

Komponen lingkungan dapat bersifat biologis (contohnya, infeksi) atau psikologis (contohnya, situasi keluarga yang penuh tekanan atau kematian kerabat dekat). Dasar biologis diatesis dapat tebentuk lebih lanjut oleh pengaruh epigenetik, seperti penyalahgunaan zat, stres psikososial, dan trauma.<sup>2,3,6</sup>

### 4) Faktor psikososial

#### a) Teori Psikoanalitik dan Psikodinamik

Freud beranggapan bahwa skizofrenia adalah hasil dari fiksasi perkembangan, dan merupakan konflik antara ego dan dunia luar. Kerusakan ego memberikan kontribusi terhadap munculnya gejala skizofrenia. Secara umum kerusakan ego mempengaruhi interpretasi terhadap realitas dan kontrol terhadap dorongan dari dalam.<sup>2,3,6</sup>

Sedangkan pandangan psikodinamik lebih mementingkan hipersensitivitas terhadap berbagai stimulus yang menyebabkan kesulitan dalam setiap fase perkembangan selama anak-anak dan mengakibatkan stres dalam hubungan interpersonal. Simptom positif diasosiasikan dengan onset akut sebagai respon terhadap factor pemicu/pencetus, dan erat kaitannya dengan adanya konflik. Gejala negatif berkaitan erat dengan faktor biologis, sedangkan gangguan dalam

hubungan interpersonal mungkin timbul akibat kerusakan intrapsikis, namun mungkin juga berhubungan dengan kerusakan ego yang mendasar.<sup>2,3,6</sup>

#### b) Teori Belajar

Anak-anak yang nantinya mengalami skizofrenia mempelajari reaksi dan cara berfikir yang tidak rasional dengan mengintimidasi orang tua yang juga memiliki masalah emosional yang signifikan. Hubungan interpersonal yang buruk dari pasien skizofrenia berkembang karena pada masa anak-anak mereka belajar dari model yang buruk.<sup>2,3,6</sup>

#### c) Teori Tentang Keluarga

Pasien skizofrenia sebagaimana orang yang mengalami penyakit non psikiatri berasal dari keluarga dengan disfungsi, perilaku keluarga yang patologis yang secara signifikan meningkatkan stress emosional yang harus dihadapi oleh pasien skizofrenia.<sup>2,3,6</sup>

#### d) Teori Sosial

Industrialisasi dan urbanisasi banyak berpengaruh dalam menyebabkan skizofrenia. Meskipun ada data pendukung, namun penekanan saat ini adalah dalam mengetahui pengaruhnya terhadap waktu timbulnya onset dan keparahan penyakit.<sup>2,3,6</sup>

### 2.1.1.4 Manifestasi Klinis Skizofrenia

Pasien skizofrenia biasanya menunjukkan gejala positif, negatif dan terdisorganisasi.

- 1) Gejala positif merujuk pada gejala yang muncul pada proses mental abnormal yang dapat berupa tambahan gejala atau penyimpangan dari

fungsi-fungsi normal. Gejala positif terdiri dari fenomena yang tidak muncul pada individu sehat antara lain halusinasidan delusi/waham (kepercayaan yang tidak sesuai sosiokultural).

- 2) Gejala negatif merujuk pada hilang atau berkurangnya fungsi mental normal. Gejala negatif juga dapat diartikan sebagai hilang atau berkurangnya beberapa fungsi yang ada pada individu sehat antara lain penurunan ketertarikan sosial atau personal, anhedonia, penumpulan atau ketidaksesuaian emosi, dan penurunan aktivitas. Orang dengan skizofrenia sering memperlihatkan gejala negative jauh sebelum gejala positif muncul.

Gejala terdisorganisasi yang terdiri dari pikiran, bicara dan perilaku yang kacau.<sup>2,3,6</sup>

#### 2.1.1.5 Faktor Resiko Skizofrenia

Faktor resiko skizofrenia adalah sebagai berikut:

1. Riwayat skizofrenia dalam keluarga

2. Kembar identik

Kembar identik memiliki risiko skizofrenia 50%, walaupun gen mereka identik 100%

3. Struktur otak abnormal

Dengan perkembangan teknik pencitraan teknik noninvasif, seperti CT scan, Magnetic Resonance Imaging (MRI), dan Positron Emission Tomography (PET) dalam 25 tahun terakhir ,para ilmuwan meneliti struktur otak dan aktivitas otak individu penderita skizofrenia. Penelitian

menunjukkan bahwa individu penderita skizofrenia memiliki jaringan otak yang relatif lebih sedikit.

#### 4. Sosiokultural

Lingkungan sosial individu dengan skizofrenia di negara-negara berkembang mungkin memfasilitasi dan memulihkan (recovery) dengan lebih baik daripada di negara maju. Di Negara berkembang, terdapat jaringan keluarga yang lebih luas dan lebih dekat disekeliling orang-orang dengan skizofrenia dan menyediakan lebih banyak kepedulian terhadap penderita. Keluarga di beberapa negara berkembang lebih sedikit melakukan tindakan permusuhan, mengkritik, dan sangat terlibat jika dibandingkan dengan keluarga di beberapa negara-negara maju. Hal ini mungkin membantu jumlah atau tingkat kekambuhan dari anggota-anggota keluarga penderita skizofrenia.

#### 5. Tampilan emosi

Sejumlah penelitian menunjukkan orang-orang dengan skizofrenia yang keluarganya tinggi dalam mengekspresikan emosi, lebih besar kemungkinannya untuk menderita kekambuhan psikosis daripada mereka yang keluarganya sedikit atau kurang mengekspresikan emosi.<sup>2,3,6,7</sup>

##### 2.1.1.6 Kriteria Diagnosis Skizofrenia

Untuk menegakkan diagnosis skizofrenia berdasarkan ICD-10 :

1. Berlangsung paling sedikit enam bulan
2. Penurunan fungsi yang cukup bermakna yaitu dalam bidang pekerjaan, hubungan interpersonal, dan fungsi kehidupan pribadi



3. Pernah mengalami psikotik aktif dalam bentuk yang khas selama periode tersebut
4. Tidak ditemui gejala-gejala yang sesuai dengan skizoafektif, gangguan mood mayor, autisme, atau gangguan organik<sup>7</sup>

Berdasarkan PPDGJ – III :

Harus ada sedikitnya satu gejala berikut ini yang amat jelas (dan biasanya dua gejala atau lebih bila gejala-gejala itu kurang tajam atau kurang jelas)

- a. – “thought echo” = isi pikiran dirinya sendiri yang berulang atau bergema dalam kepalanya (tidak keras), dan isi pikirannya ulangan, walaupun isinya sama, namun kualitasnya berbeda; atau
  - “thought insertion or withdrawal” = isi pikiran 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 ke luar sehingga orang lain atau umum mengetahuinya;
- b. – “delusion of control” = waham tentang dirinya dikendalikan oleh sesuatu kekuatan tertentu dari luar; atau
  - “delusion of influence” = waham tentang dirinya dipengaruhi 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 ke pergerakan tubuh/anggota gerak atau ke pikiran, tindakan, atau penginderaan khusus);

– “delusional perception” = pengalaman inderawi yang tak 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 diantara mereka sendiri (diantara berbagai suara yang berbicara), atau

– jenis suara halusinasi lain yang berasal dari salah satu bagian tubuh

d. Waham-waham menetap jenis lainnya, yang menurut budaya setempat dianggap tidak wajar dan sesuatu yang mustahil, misalnya seperti keyakinan agama atau politik tertentu, atau kekuatan dan kemampuan diatas manusia biasa (misalnya mampu mengendalikan cuaca, atau berkomunikasi dengan makhluk asing dari dunia lain). Atau paling sedikit dua gejala dibawah ini yang harus selalu ada secara jelas :

e. Halusinasi yang menetap dari panca indera 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 terputus (break) atau yang mengalami sisipan (interpolation), yang berakibat inkoherenasi atau pembicaraan yang tidak relevan, atau neologisme;

- g. Perilaku katatonik, seperti keadaan gaduh-gelisah (ex-citement) posisi tubuh tertentu (posturing), atau fleksibilitas cerea, negativism, mutisme dan stupor;
- h. Gejala-gejala “negatif”, seperti sikap sangat apatis, bicara yang jarang, dan respon emosional yang menumpul atau tidak wajar, biasanya yang mengakibatkan penarikan diri dari pergaulan social dan menurunnya kinerja sosial; tetapi harus jelas bahwa semua hal tersebut tidak disebabkan oleh depresi atau medikasi neuroleptika;

Adanya gejala-gejala khas tersebut diatas telah berlangsung selama kurun waktu satu bulan atau lebih (tidak berlaku untuk setiap fase nonpsikotik prodromal), harus ada suatu hubungan yang konsisten dan bermakna dalam mutu keseluruhan dari beberapa aspek perilaku pribadi, bermanifestasi sebagai hilangnya minat, hidup tak bertujuan, tidak berbuat sesuatu, sikap larut dalam diri sendiri (self-absorbed attitude), dan penarikan diri secara sosial.<sup>7</sup>

#### 2.1.1.7 Prognosis Skizofrenia

Tergantung pada beberapa faktor yaitu :

- 1) 10-20% pasien memiliki prognosis yang baik (gejala gangguan terminimalisir)
- 2) >50% pasien memiliki prognosis yang buruk dimana terjadi kekambuhan yang berulang dengan rentan waktu yang dekat dan disertai tindakan percobaan bunuh diri.
- 3) Onset (usia pasien saat pertama kali mengalami keluhan) : makin muda usia, prognosis akan semakin buruk

- 4) Tipe skizofrenia : skizofrenia akut dan katatonik lebih baik prognosisnya
- 5) Ada tidaknya faktor herediter : jika terdapat, prognosis akan cenderung lebih buruk
- 6) Topologi kepribadian pre skizofrenia : introvert prognosisnya lebih buruk
- 7) Ada atau tidaknya faktor pencetus (stressor jelas) : jika diketahui, prognosis akan lebih baik
- 8) Keadaan sosial ekonomi : semakin rendah maka prognosis semakin buruk
- 9) Cepat, tepat, dan teraturnya penatalaksanaan skizofrenia
- 10) Dukungan dan bantuan dari orang di sekitarnya<sup>2,3,6,7</sup>

#### **2.1.1.8 Penatalaksanaan Skizofrenia**

##### **A. Fase Akut**

##### **1. Farmakoterapi**

Pada Fase akut terapi bertujuan mencegah pasien melukai dirinya atau orang lain, mengendalikan perilaku yang merusak, mengurangi beratnya gejala psikotik dan gejala terkait lainnya misalnya agitasi, agresi dan gaduh gelisah.

##### **a. Langkah Pertama**

Berbicara kepada pasien dan memberinya ketenangan.

##### **b. Langkah Kedua**

Keputusan untuk memulai pemberian obat. Pengikatan atau isolasi hanya dilakukan bila pasien berbahaya terhadap dirinya sendiri dan orang lain

serta usaha restriksi lainnya tidak berhasil. Pengikatan dilakukan hanya boleh untuk sementara yaitu sekitar 2-4 jam dan digunakan untuk memulai pengobatan. Meskipun terapi oral lebih baik, pilihan obat injeksi untuk mendapatkan awitan kerja yang lebih cepat serta hilangnya gejala dengan segera perlu dipertimbangkan.

## 2. Obat injeksi

- Olanzapine, dosis 10mg/injeksi, intramuskulus, dapat diulang setiap 2 jam, dosis maksimum 30mg/hari.

- Aripiprazol, dosis 9,75mg/injeksi (dosis maksimal 29,25mg/hari), intramuskulus.

- Haloperidol, dosis 5mg/injeksi, intramuskulus, dapat diulang setiap setengah jam, dosis maksimum 20mg/hari.

- Diazepam 10mg/injeksi, intravena/intramuskulus, dosis maksimum 30mg/hari.

## 3. Obat oral

Pemilihan antipsikotika sering ditentukan oleh pengalaman pasien sebelumnya dengan antipsikotika misalnya, respons gejala terhadap antipsikotika, profil efek samping, kenyamanan terhadap obat tertentu terkait cara pemberiannya. Pada fase akut, obat segera diberikan segera setelah diagnosis ditegakkan dan dosis dimulai dari dosis anjuran dinaikkan perlahan-lahan secara bertahap dalam waktu 1-3 minggu, sampai dosis optimal yang dapat mengendalikan gejala.

## 4. Psikoedukasi

Tujuan Intervensi adalah mengurangi stimulus yang berlebihan, stressor lingkungan dan peristiwa-peristiwa kehidupan. Memberikan ketenangan kepada pasien atau mengurangi keterjagaan melalui komunikasi yang baik, memberikan dukungan atau harapan, menyediakan lingkungan yang nyaman, toleran perlu dilakukan.

5. Terapi lainnya :

ECT (terapi kejang listrik) dapat dilakukan pada:

- a. Skizofrenia katatonik
- b. Skizofrenia refrakter

**B. Fase Stabilisasi**

1. Farmakoterapi

Tujuan fase stabilisasi adalah mempertahankan remisi gejala atau untuk mengontrol, meminimalisasi risiko atau konsekuensi kekambuhan dan mengoptimalkan fungsi dan proses kesembuhan (recovery). Setelah diperoleh dosis optimal, dosis tersebut dipertahankan selama lebih kurang 8-10 minggu sebelum masuk ke tahap rumatan. Pada fase ini dapat juga diberikan obat anti psikotika jangka panjang (long acting injectable), setiap 2-4 minggu.

2. Psikoedukasi

Tujuan Intervensi adalah meningkatkan keterampilan orang dengan skizofrenia dan keluarga dalam mengelola gejala. Mengajak pasien untuk mengenali gejala-gejala, melatih cara mengelola gejala, merawat diri,

mengembangkan kepatuhan menjalani pengobatan. Teknik intervensi perilaku bermanfaat untuk diterapkan pada fase ini.

### **C. Fase Rumatan**

#### **1. Farmakoterapi**

Dosis mulai diturunkan secara bertahap sampai diperoleh dosis minimal yang masih mampu mencegah kekambuhan. Bila kondisi akut, pertama kali, terapi diberikan sampai dua tahun, bila sudah berjalan kronis dengan beberapa kali kekambuhan, terapi diberikan sampai lima tahun bahkan seumur hidup.

#### **2. Psikoedukasi**

Tujuan Intervensi adalah mempersiapkan pasien kembali pada kehidupan masyarakat. Modalitas rehabilitasi spesifik, misalnya remediasi kognitif, pelatihan keterampilan sosial dan terapi vokasional, cocok diterapkan pada fase ini. Pada fase ini pasien dan keluarga juga diajarkan mengenali dan mengelola gejala prodromal, sehingga mereka mampu mencegah kekambuhan berikutnya.<sup>2,3,6</sup>

##### **2.1.2 Obat Anti Psikotik**

Biasanya digunakan untuk mengurangi gejala psikotik seperti skizofrenia dan bisa juga untuk manic disorder. Tidak dapat menghilangkan keseluruhan gejala, namun dapat mengurangi intensitas halusinasi dan delusi.

Penggolongan ini menganut asas :

- Kesamaan efek terhadap supresi gejala
- Kesamaan dalam susunan kimiawi
- Kesamaan dalam mekanisme kerja obat<sup>7</sup>

### 2.1.2.1 Tipikal Antipsikotik

Ditemukannya antipsikotika memberikan perubahan besar dalam pengobatan skizofrenia. Klorpromazin digunakan tahun 1952 sebagai sedatif pasca operasi. Selanjutnya, ia digunakan sebagai sedatif untuk pasien-pasien psikiatri. Kemudian ia terbukti mempunyai khasiat antipsikotika. Setelah itu, beberapa fenotiazin lainnya dikembangkan.<sup>7,8</sup>

#### Klasifikasi

Berdasarkan rumus kimianya, APG-I dibagi menjadi golongan fenotiazin (misalnya, klorpromazin) dan golongan nonfenotiazin (contohnya, haloperidol). Menurut cara kerjanya terhadap reseptor dopamin, ia disebut Dopamin reseptor Antagonist (DA). Golongan fenotiazin disebut juga obat-obat berpotensi rendah (*low potency*), sedangkan golongan nonfenotiazin disebut obat-obat potensi tinggi (*high potency*) karena hanya memerlukan dosis kecil untuk memperoleh efek yang setara dengan klorpromazin 100mg.<sup>7,8</sup>

1. Rantai Aliphatic : Klorpromazin (Largactil)
- Rantai Piperazine : Perphenazine (Trifalon)
- : Trifluoperazine (Stelazine)
- : Fluphenazine (Anatensol)
- Rantai Piperidine : Thioridazine ( Melleril)
2. Butyrophenone : Haloperidole (Haldol, Serenace)
3. Diphenyl-butyl-piperidine : Pimozide (Orap)



### **Farmakokinetik**

Metabolisme obat APG-I secara farmakokinetik dipengaruhi oleh beberapa hal;

1. Pemakaiannya bersama obat-obat yang menginduksi enzim (*enzyme inducer*), misalnya, karbamazepin, fenitoin, etambutol, dan barbiturat. Kombinasi dengan obat-obat tersebut akan mempercepat pemecahan antipsikotika sehingga diperlukan dosis yang lebih tinggi.
2. *Clearance Inhibitors*, misalnya *Selective Serotonin Re-uptake Inhibitor* (SSRI), *Tricyclic Antidepressant* (TCA), *Beta Blocker*, akan menghambat ekskresi obat-obat APG-I sehingga perlu dipertimbangkan dosis pemberiannya bila diberikan bersama-sama.
3. Kondisi stres, hipoalbumin karena malnutrisi atau gagal ginjal dan gagal hati dapat mempengaruhi ikatan protein obat-obat antipsikotika tersebut.<sup>7,8</sup>

### **Farmakodinamik**

Obat-obat APG-I terutama bekerja sebagai antagonis reseptor dopamin di otak. Sistem dopamin yang terlibat adalah sistem nigrostriatal, mesolimbokortikal, dan tuberoinfundibuler. Manifestasi efek samping yang terjadi berkaitan dengan hambatan yang berlebihan pada sistem-sistem tersebut. Bila hambatan pada sistem nigrostriatal berlebihan, gangguan terutama pada aktivitas motorik dapat terjadi, sedangkan hambatan pada sistem mesolimbokortikal dapat memengaruhi fungsi kognitif. Hambatan yang berlebihan pada sistem tuberoinfundibuler dapat menyebabkan gangguan endokrin.<sup>7,8</sup>

### **Efek samping**

Efek samping dapat dikelompokkan menjadi efek samping neurologis dan nonneurologis. Efek samping neurologis akut berupa akatisia, distonia akut dan parkinsonism (*acute extrapyramidal syndrome*). Dapat juga terjadi efek samping akut berupa Sindroma Neuroleptik Maligna (SNM) yang merupakan kondisi emergensi karena dapat mengancam kelangsungan hidup pasien. Pada kondisi kronis atau efek samping pengobatan jangka panjang dapat dilihat kemungkinan terjadinya diskinesia tardiva (*tardive dyskinesia*).<sup>7,8</sup>

1. Akatisia: Yaitu suatu kondisi yang secara subjektif dirasakan oleh penderita berupa perasaan tidak nyaman, gelisah, dan merasa harus selalu menggerak-gerakkan tungkai, terutama kaki. Pasien sering menunjukkan kegelisahan dengan gejala-gejala kecemasan, dan atau agitasi. Sering sulit dibedakan dari rasa cemas yang berhubungan dengan gejala psikotiknya.

Bila terjadi peningkatan kegelisahan setelah pemberian APG-I, kita harus selalu memperhitungkan kemungkinan akatisia.

2. Distonia akut: Terjadi kekakuan dan kontraksi otot secara tiba-tiba, biasanya mengenai otot leher, lidah, muka dan punggung. Kadang-kadang, pasien melaporkan awitan subakut rasa tebal di lidah atau kesulitan menelan. Mungkin pula terjadi krisis okulogirik atau opistotonus. Kondisi ini dapat sangat menakutkan dan tidak nyaman bagi pasien. Biasanya terjadi pada minggu pertama pengobatan dengan APG-I Parkinsonisme: Dapat dilihat adanya kumpulan gejala yang terdiri atas bradikinesia,

rigiditas, fenomena roda gerigi, tremor, muka topeng, postur tubuh kaku, gaya jalan seperti robot, dan *drooling* (tremor kasar tangan seperti sedang membuat pil) sindroma Neuroleptik maligna: Merupakan reaksi idiosinkrasi yang sangat serius dengan gejala utama berupa rigiditas, hiperpiretik, gangguan sistem saraf otonom dan delirium. Gejala biasanya berkembang dalam periode waktu beberapa jam sampai beberapa hari setelah pemberian antipsikotika. Febris tinggi dapat mencapai 41 derajat C atau lebih, rigiditas dengan ciri kaku seperti pipa disertai peningkatan tonus otot kadang-kadang sampai terjadi mionecrosis. Bila pasien dehidrasi, mioglobinuria bisa sangat parah sehingga terjadi gagal ginjal. Ketidakstabilan sistem autonom dapat bermanifestasi sebagai hipertensi atau hipotensi, takikardi, diaporesis dan pallor. Aritmia jantung dapat pula terjadi. Kesadaran berfluktuasi (delirium), kejang-kejang dan koma juga bisa ditemukan.<sup>7,8</sup>

Efek terhadap sistem kardiovaskulr yang sering adalah hipotensi ortostatik (postural hypotension) yaitu turunnya tekanan darah pada saat perubahan posisi tubuh terutama dari posisi tidur ke posisi berdiri secara tiba-tiba. Walaupun sangat jarang, *sudden unexplained death* dapat pula terjadi. Terhadap sistem gastrointestinal sering dijumpai efek antikolinergik perifer, rasa kering di mulut, sehingga pasien sering merasa haus.<sup>7,8</sup>

Tetap pula perlu waspada terhadap kemungkinan efek samping fungsi hepar, ginjal, kulit dan mata. Fungsi endokrin juga dapat terganggu

terutama terjadinya peningkatan kadar prolaktin dalam darah. Disfungsi seksual kadang-kadang juga dialami oleh pasien dan menimbulkan keluhan yang cukup mengganggu.<sup>7,8</sup>

### **Terapi inisial**

Diberikan segera setelah diagnosis ditegakkan, dan dosis dimulai dari dosis anjuran dinaikkan perlahan-lahan secara bertahap dalam waktu 1 – 3 minggu, sampai dicapai dosis optimal yang dapat mengendalikan gejala.

### **Terapi pengawasan**

Setelah diperoleh dosis optimal, dosis tersebut dipertahankan selama lebih kurang 8 – 10 minggu sebelum masuk ke tahap pemeliharaan.

### **Terapi pemeliharaan**

Dalam tahap pemeliharaan ini dosis dapat dipertimbangkan untuk mulai diturunkan secara bertahap sampai diperoleh dosis minimal yang masih dapat dipertahankan tanpa menimbulkan kekambuhan. Biasanya berlangsung jangka panjang tergantung perjalanan penyakit, dapat sampai beberapa bulan bahkan beberapa tahun. Diperoleh consensus bahwa bila kondisi akut pertama kali maka terapi diberikan sampai 2 tahun, dan bila sudah berjalan kronis dengan beberapa kali kekambuhan maka terapi diberikan sampai 5 tahun bahkan seumur hidup bila dijumpai riwayat agresifitas berlebih, baik terhadap diri sendiri maupun orang lain misalnya bunuh diri atau mencelakakan orang lain.<sup>7,8</sup>

### 2.1.2.2 Atipikal Antipsikotik

Insidensi EPS lebih rendah daripada first generation, tapi side effect lebih ke metabolik seperti diabetes, kolesterol, kenaikan berat badan, dll. Bekerja memblokir dopamine dan serotonin reseptor.

1. Benzamide : Sulpride (Dogmatil)
2. Dibenzodiazepine : Clozapine (Clozaril)  
: Olanzapine (Zyprexa)  
: Quetiapine (Seroquel)  
: Zotepine (Lodopin)
3. Benzisoxazole : Risperidone (Risperdal)  
: Aripiprazole (Abilifi)<sup>7,8</sup>

Obat-obat antipsikotik yang baru dengan efikasi yang lebih baik dan efek samping minimal.

#### CLOZAPINE

Clozapine merupakan antipsikotika pertama yang efek samping ekstrapiramidalnya dapat diabaikan. Dibandingkan dengan obat-obat generasi pertama, semua APG-II mempunyai rasio blokade serotonin (5 hidroksitriptamin) (5-HT) tipe 2 (5-HT<sub>2</sub>) terhadap reseptor dopamin tipe 2 (D<sub>2</sub>) lebih tinggi. Ia lebih banyak bekerja pada sistem dopamin mesolimbik daripada striatum. Semua obat-obat baru ini, kecuali clozapin, karena efek samping dan butuh pemeriksaan darah tiap minggu, adalah obat-obat pilihan pertama (first-line drug). Sebaliknya, clozapine, efektivitasnya sudah tercapai meskipun hanya 40%-60% D<sub>2</sub> yang dihambat. Ada dugaan bahwa efektivitas clozapine sebagai antipsikotika didapat karena ia juga bekerja pada reseptor lain terutama 5-HT<sub>2A</sub>. Dengan positron

emission tomography (PET) didapatkan bahwa tidak ada perbedaan dalam hambatan reseptor D2 pada striatum antara individu yang berespons terhadap antipsikotika dengan yang berespons. Akibatnya timbul dugaan bahwa ada proses di luar dopamin yang mempengaruhi respons antipsikotika.

### **Farmakokinetik**

#### Absorpsi

Clozapine hanya tersedia dalam bentuk preparat oral konsentrasi plasma puncak dicapai setelah 2 jam pemberian oral. Waktu paruh eliminasi adalah 12 jam (antara 10-16 jam). Pemberian bersama dengan obat yang terikat dengan protein dapat meningkatkan konsentrasi clozapine bebas.

#### Distribusi

Volume distribusi clozapine lebih rendah. Metabolisme dan Eliminasi Metabolisme liver dan GIT. Bioavailabilitas absolut (persentase clozapin yang mencapai sirkulasi sistemik yang tak mengalami perubahan) setelah pemberian oral berkisar antara 27% - 47%. Ada dua di utama bentuk metabolit yaitu N-demethyl dan N- Oxide. Kedua metabolit ini dikeluarkan dengan cepat. Sekitar 80% clozapine yang diberikan ditemukan dalam urine dan feses dalam bentuk metabolitnya. Sekitar 5% ditemukan dalam urine dalam bentuk aktif.

#### Farmakodinamik

Konsentrasi plasma clozapine bervariasi pada pasien-pasien yang menggunakan clozapin. Hal ini disebabkan adanya variasi dalam absorpsi. Perempuan memperlihatkan konsentrasi plasma lebih tinggi dan perokok lebih rendah (20% - 30%). Konsentrasi plasma pada lanjut usia (lansia) dua kali lebih tinggi bila dibandingkan dengan orang muda. Terdapat kaitan antara konsentrasi plasma

clozapin dengan respons klinik. Pemantauan konsentrasi plasma clozapin mungkin berguna pada kondisi-kondisi tertentu.

Konsentras plasma clozapin berkisar antara 10-80 hg/mL per mg obat yang diberikan per kilogram berat badan (BB). Dosis 300- 400 mg (5mg/kg BB) dikaitkan dengan konsentrasi plasma yang berkisar antara 200 -400 hg/ ml. Respons klinik baru didapat bila konsentrasi plasma lebih dari 350 hg/ mL. Bila dengan konsentrasi plasma 250 hg/mL, tidak berespons setelah 6 minggu, dosis obat mesti dinaikkan sampai konsentrasi 350 hg/mL tercapai. Clozapine Clozaril 150-600 150-400 Mekanisme Kerja Afinitasnya terhadap D2 rendah sedangkan terhadap 5-HT<sub>2</sub> tinggi. Hal ini yang menyebabkan rendahnya efek samping ekstra piramidal. Obat-obatan antipsikotik konvensional memblok reseptor D<sub>2</sub> di forebrain lebih banyak sehingga terdapat efek samping ekstra- piramidal. Dengan PET terlihat bahwa pemberian clozapin, dosis efektif, D<sub>2</sub> reseptor yang ditempati hanya sekitar 40%-50%, sedangkan 10 mg haloperidol menempati D<sub>2</sub> reseptor lebih dari 80%.

### **RISPERIDONE**

Risperidone merupakan kotika pertama, setelah clozapin, yang mendapat persetujuan FDA. Risperidone termasuk ke dalam kelompok benzisoxazole. Risperidone dengan nama dagang Risperdal tersedia dalam bentuk tablet yaitu 1 mg, 2 mg, dan 3 mg. Dosis berkisar antara 4 -16 mg tetapi dosis yang biasa digunakan berkisar antara 4-8 mg, Selain dalam bentuk tablet, risperidone juga tersedia dalam bentuk depo (long acting) yang dapat digunakan setiap dua

minggu. Obat ini disuntikkan secara IM dan tidak menimbulkan rasa sakit di tempat penyuntikan karena ia merupakan suspensi dengan pelarut air.

### Farmakokinetik

#### Absorpsi

Risperidone di metabolisme di liver menjadi 9-hydroxyrisperidone, yang profil farmakologiknya sama dengan komponen induknya. Puncak plasma level, komponen induk, dicapai setelah satu jam pemberian sedangkan untuk hasil metabolitnya setelah tiga jam.

#### Metabolisme dan Eliminasi

Bioavailabilitas risperidone adalah 70%. Enzim hepar yang memetabolis-nya adalah CYP 2D6. Enzim ini tidak aktif pada sekitar 7% orang kulit putih (genetik poliomorfisme). Oleh karena metabolitnya mempunyai aktivitas yang hampir sama dengan komponen induknya, variasi ini tidak begitu berpengaruh.

#### Farmakodinamik

Tidak terdapat hubungan yang jelas antara konsentrasi risperidone dalam darah dengan efikasi klinik.

#### Mekanisme Kerja

Risperidone merupakan antagonis kuat baik terhadap serotonin (terutama 5-HT<sub>2A</sub>) dan reseptor D<sub>2</sub>. Risperidone juga mempunyai afinitas kuat terhadap  $\alpha_1$  dan  $\alpha_2$ , tetapi afinitas terhadap B-reseptor dan muskarinik rendah. Walaupun dikatakan ia merupakan antagonis D<sub>2</sub> kuat, kekuatannya jauh lebih rendah bila dibandingkan dengan haloperidol. Akibatnya, efek samping ekstrapiramidalnya lebih rendah bila dibandingkan dengan haloperidol. Aktivitasnya melawan gejala negatif dikaitkan dengan aktivitasnya terhadap 5HT<sub>2</sub> yang juga tinggi.



## OLANZAPINE

Olanzapine merupakan obat yang aman dan efektif untuk mengobati skizofrenia baik simtom positif maupun negatif. Efek sampingnya sangat ringan.

### Farmakokinetik

#### Absorpsi

Tidak dipengaruhi oleh makanan.

#### Distribusi

Kadar puncak plasma dicapai setelah 5 jam pemberian. Waktu paruh 31 jam (rata-rata 21- 54 jam) dengan satu kali dosis. Obat terikat dalam protein plasma sekitar 93%. Pengaruh umur, gender, dan etnik terhadap konsentrasi olanzapine sangat rendah.

#### Metabolisme dan Eliminasi

terhadap Afinitas enzim cytochrome P450 (CYP 2D6, CYP 1A2, CYP 3A4, Cyp 2C19) sangat rendah, sehingga pengaruh terhadap metabolisme obat lain sangat kecil, atau konsentrasi obat-obat lain dalam darah sangat sedikit sekali terpengaruh.

#### Farmakodinamik

Konsentrasi olanzapine cenderung lebih tinggi pada wanita daripada pria. Mekanisme Kerja Olanzapine secara spesifik memblok 5-HT dan reseptor D2. Selain itu ia memblok muskarinik (M1), H, 5-HT 5-HT3, 5-HT6, a,, D1, dan D4 reseptor. Kemampuan memblok 5-HT adalah delapan kali lebih kuat dibandingkan dengan kemampuannya memblok reseptor dopamin. Kemampuan memblok D2 di mesolimbik lebih besar dibandingkan dengan kemampuan

memblok D2 di striatum, sehingga efek samping hanya terasa pada pasien yang sangat rentan. Bila dibandingkan dengan clozapine, olanzapine memblok D2 lebih besar, sehingga dosis tinggi dapat meningkatkan kadar prolaktin dan efek samping ekstrapiramidal. Olanzapine juga bersifat agonis terhadap 5-HT, efek ini dikaitkan dengan efek antiansietas serta antidepresannya. Olanzapine juga memblok phencyclidine (PCP). PCP merupakan antagonis reseptor N-methyl-D-Aspartate (NMDA) yang menginduksi sindroma mirip simpton positif, negatif, dan berkaitan dengan kognitif.

### **QUETIAPINE**

Quetiapine merupakan dibenzothiazepine dengan potensi memblok 5-HT<sub>2</sub> lebih kuat daripada D<sub>2</sub>.

#### **Farmakokinetik**

Waktu untuk konsentrasi maksimum, setelah pemberian oral, sekitar 2 jam. Waktu paruh berkisar antara 3-5 jam. Konsentrasi steady-state dicapai dalam waktu 48 jam. Quetiapine menempati reseptor D<sub>2</sub>, dengan dosis tunggal, sebanyak 42% dan reseptor 5-HT<sub>2</sub> sebanyak 72%. Setelah 8-12 jam, reseptor masih tetap diduduki, tetapi konsentrasi dalam darah sudah turun, sehingga dianjurkan dosis dua kali per hari. Quetiapine mempunyai banyak metabolit. Sekitar 95% metabolit quetiapine adalah (H) quetiapine. Ia ditemukan dalam urine dan feses. Hanya satu persen yang ditemukan dalam bentuk quetiapine utuh.

#### **Farmakodinamik**

Dosis untuk lansia mesti lebih rendah, terutama dosis awal. Pasien dengan gangguan ginjal dan hepar membutuhkan dosis 30 %-50% lebih rendah. Tidak

ditemukan adanya perbedaan jender dan etnik yang berhubungan dengan aktivitas klinik dan konsentrasi dalam darah.

#### Mekanisme Kerja

Afinitas quetiapine terhadap 5-HT<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>, 5HT<sub>6</sub>,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  tinggi. Ia berafinitas sedang terhadap D<sub>2</sub> dan sigma reseptor, serta rendah terhadap reseptor D<sub>1</sub>. Afinitas terhadap M<sub>1</sub> dan reseptor D<sub>4</sub> sangat rendah. Quetiapine merupakan antipsikotika potensial dan efektif untuk gejala negatif tanpa efek ekstra piramidal. Dapat terjadi peningkatan sementara konsentrasi prolaktin (sangat jarang).

#### 2.1.3 Rawat Inap

Rawat inap di indikasikan terutama untuk tujuan diagnostik, stabilisasi pengobatan, keamanan pasien karena adanya ide bunuh diri atau pembunuhan, serta untuk perilaku yang sangat kacau atau tidak pada tempatnya termasuk ketidakmampuan mengurus suatu kebutuhan dasar seperti pangan sandang dan papan. Membangun hubungan yang efektif antara pasien dan sistem pendukung komunitas merupakan tujuan utama rawat inap. Aspek lain penatalaksanaan klinis mengalir secara logis dari model medis penyakitnya. Karena dokter peduli akan rehabilitasi dan penyesuaian pasien, mereka harus mempertimbangkan disabilitas spesifik saat merencanakan strategi penanganan. Dokter juga harus mengedukasi pasien dan juga keluarga serta pelaku rawat tentang skizofrenia.<sup>2</sup>

Rawat inap mengurangi stres pasien dan membantunya menyusun aktivitas harian. Keparahan penyakit pasien serta ketersediaan fasilitas rawat jalan menentukan lamanya rawat inap. Penelitian menunjukkan bahwa perawatan jangka pendek 4 sampai 6 minggu sama efektifnya dengan rawat inap jangka

panjang dan bahwa situasi dirumah sakit dengan pendekatan perilaku aktif memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan institusi pemeliharaan.<sup>2</sup>

Rencana penanganan di rumah sakit berorientasi ke masalah praktis perawatan diri, kualitas hidup pekerjaan, dan hubungan sosial. Selama di rawat inap pasien sebaiknya dikoordinasikan dengan fasilitas pasca perawatan termasuk rumah keluarga, pusat rawat jalan dan kunjungan rumah oleh konselor terkadang dapat membantu pasien untuk tetap tinggal diluar rumah sakit selama periode yang lama serta dapat meningkatkan kualitas kehidupan harian mereka<sup>2</sup>

#### 2.1.4 Relaps

Tidak ada kriteria umum yang dapat dianggap sebagai kriteria relaps. Secara umum, istilah relaps ditunjukkan untuk gejala perburukan atau rekurensi gejala positif daripada gejala negative. Meskipun demikian, batasan istilah skizofrenia relaps belum begitu jelas. Pada kenyataannya, relaps merupakan suatu istilah relatif dan harus meliputi beberapa faktor berikut : kondisi pasien sebelum onset penyakit terakhir; tingkat keberfungsian sebelum episode terbaru; keparahan dari relaps dalam terminology keparahan simtom, durasi dan pengaruhnya terhadap fungsi personal<sup>9</sup> dan gambaran bentuk simtom atau perilaku yang baru.

Menurut Johnstone, relaps dapat didefinisikan sebagai pemunculan kembali simtom-simtom skizofrenik pada pasien yang sudah mengalami bebas gejala selama episode sebelumnya dan eksaserbasi simtom positif secara persisten.

## 2.2 Kerangka Pemikiran

Pasien skizofrenia yang pertama kali terdiagnosis membutuhkan rawat inap ketika pasien mengalami gejala psikosis yang tidak dapat dikontrol, sehingga dapat berbahaya bagi pasien sendiri ataupun orang yang berada disekitar pasien.<sup>3</sup>

Probabilitas pasien skizofrenia untuk kembali di rawat inap dalam kurun waktu 2 tahun setelah dipulangkan dari rawat inap pertamanya berkisar sekitar 40-60%. Faktor-faktor yang mempengaruhi probabilitas tersebut diantara lain dari etiologi skizofrenia itu sendiri yaitu dari aspek biologis dan psikososial.<sup>2</sup>

Gejala skizofrenia yang timbul dari aspek biologis seperti faktor genetik dan faktor biokimia dapat dikendalikan oleh penggunaan dari obat antipsikotik yang dapat menurunkan gejala psikotik pada pasien skizofrenia, obat antipsikotik sendiri memiliki 2 jenis obat yang mekanisme kerjanya berbeda yaitu APG-I yang dikenal sebagai antipsikotik jenis tipikal dan APG-II yang dikenal sebagai antipsikotik jenis atipikal.<sup>7,8</sup>

Sedangkan penanganan dari aspek psikososial dapat ditangani dengan intervensi dari psikososial yang baik, di antaranya yaitu: Psikoedukasi, Intervensi Keluarga, Intervensi Kognitif Perilaku dan Rehabilitasi<sup>8</sup>

Dari kedua aspek penanganan skizofrenia tersebut jika ditangani dan dilakukan dengan baik gejala dari skizofrenia bisa terminimalisir dan pasien dapat membaik.<sup>8</sup>

Namun jika penanganan dari skizofrenia tersebut tidak dijalankan dengan baik, dan adanya hambatan seperti perilaku ketidak patuhan pasien terhadap konsumsi obat, Efek samping obat, dan intervensi psikososial yang buruk,

kemungkinan pasien mengalami relaps menjadi besar, sehingga pasien kembali menjalani rawat inap atau rehospitalisasi.<sup>8</sup>

Faktor terjadinya relaps pada pasien skizofrenia yang disebabkan karena jenis obat antipsikotik yang dikonsumsi diacu dari teori yang menyatakan bahwa pasien yang mengkonsumsi obat antipsikotik jenis tipikal cenderung berisiko lebih tinggi mengalami rehospitalisasi dibandingkan dengan pasien yang mengkonsumsi obat antipsikotik jenis atipikal.<sup>4</sup>

Penulis tertarik untuk melakukan penelitian mengenai perbandingan frekuensi rawat inap pasien skizofrenia berdasarkan jenis obat antipsikotik yang dikonsumsi di Rumah Sakit Jiwa Provinsi Jawa Barat, dengan tujuan untuk membandingkan obat mana yang lebih efektif dan meminimalisir kemungkinan terjadinya kekambuhan atau relaps pada pasien skizofrenia sampai harus kembali menjalani rawat inap.

Gambar 2.1 Kerangka Pemikiran

