

BAB II
STUDI PUSTAKA
2.1 Tinjauan Pustaka

2.1.1 Definisi

Skizofrenia berasal dari kata Yunani, yaitu *schizo* artinya terbagi atau terpecah dan *phrenia* artinya pikiran. Jadi dapat disimpulkan pikirannya terbagi atau terpecah (Sinaga, 2007). Skizofrenia adalah gangguan jiwa kronis yang kompleks yang ditandai dengan serangkaian gejala, termasuk delusi, halusinasi, ucapan atau perilaku yang kacau, dan kemampuan kognitif yang terganggu (Wells, B.G. *et al*, 2015). Gangguan jiwa skizofrenia sifatnya adalah gangguan yang lebih kronis dan melemahkan dibandingkan dengan gangguan mental lain. Beberapa ahli berpendapat bahwa skizofrenia disebabkan oleh ketidakseimbangan biokimiawi yang dimulai pada usia remaja atau dewasa ditandai dengan tingkah laku yang terus-menerus memburuk dan timbul kepribadian terbelah (artinya sebagai diri yang terpisah dan berbeda dengan kenyataan) (Semiu dan Yustinus, 2008). Skizofrenia sering muncul pada awal usia 20 tahun hingga usia paruh baya sehingga bagi beberapa orang penyakit ini akan mengurangi produktivitas kehidupan secara mendadak (Sarkhel, 2007). Orang yang mengidap skizofrenia tidak akan mampu berkomunikasi secara normal dengan orang lain, salah satunya adalah karena menganggap bahwa orang lain ingin mencelakakannya (Sadock dan Sadock, 2010).

2.1.2 Epidemiologi

Data epidemiologis sejak dua dekade yang lalu menyebutkan bahwa perkiraan kejadian skizofrenia adalah 1-2 permil populasi, namun penelitian WHO menunjukkan bahwa angka ini sudah meningkat menjadi 1-3 permil populasi umum (Tsuang *et al.*, 2011). Studi epidemiologi menyebutkan bahwa perkiraan angka prevalensi skizofrenia secara umum berkisar antara 0,2% hingga 2,0% tergantung di daerah atau negara mana studi itu dilakukan. Insidensi atau kasus baru yang muncul tiap tahun sekitar 0,01% (Lesmanawati, 2012). Angka kejadian pada pria setara dengan wanita, tetapi kedua jenis kelamin tersebut berbeda mula timbulnya dan perjalanan penyakitnya. Daerah Istimewa Yogyakarta termasuk ke dalam

kategori prevalensi gangguan jiwa berat tertinggi kedua setelah Bali dengan angka 10 kasus per 1000 penduduk. Angka ini lebih tinggi 3,0 permil daripada prevalensi kasus gangguan jiwa berat nasional (Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas), 2018). Muncul gejala terjadi lebih dini pada pria dibanding wanita, yaitu sekitar umur 18 sampai 25 tahun pada pria dan sekitar umur 25 sampai 35 tahun pada wanita. Faktor genetik juga berperan dalam prevalensi skizofrenia. Data epidemiologis menunjukkan adanya hubungan antara tingginya insiden skizofrenia setelah paparan influenza pra-lahir. Beberapa studi menunjukkan bahwa frekuensi skizofrenia meningkat setelah terpapar influenza (Sadock *et al.*, 2015).

2.1.3 Etiologi

Sampai saat ini, faktor yang menyebabkan terjadinya skizofrenia belum diketahui secara pasti. Faktor yang kemungkinan besar menjadi pemicu terjadinya skizofrenia pada seseorang sangat beragam. Berikut beberapa teori mengenai skizofrenia:

1) Faktor Biologi

Klien skizofrenia kronis cenderung memiliki ventrikel otak yang lebih besar, dan volume jaringan otak yang lebih sedikit dari pada orang normal. Klien skizofrenia juga menunjukkan adanya aktivitas yang sangat rendah pada lobus frontalis otak. Ada juga kemungkinan abnormalitas dibagian-bagian otak lain seperti di lobus temporalis, basal ganglia, thalamus, dan hipokampus (Sinaga, 2007).

2) Faktor Biokimia

Riset terakhir menunjukkan bahwa pada penderita skizofrenia, terjadi ketidakseimbangan kimiawi dan memperlihatkan adanya kelebihan reseptor dopaminergik pada susunan syaraf pusat (SSP) (Shives, 2012).

3) Faktor Keluarga

Keluarga sebagai lingkup terdekat pasien, dimana mereka memiliki peran penting dalam mengurangi kekambuhan pada pasien skizofrenia. Peran keluarga dalam munculnya skizofrenia adalah keluarga yang sangat mengekspresikan emosi (*High expressed emotion*). Keluarga adalah orang terdekat pasien, sehingga keluarga harus terlibat dalam proses perawatan pasien. Kurangnya perhatian dan kasih sayang di masa-

masa awal kehidupan menyebabkan kurangnya identitas diri, salah interpretasi terhadap realitas, dan menarik diri dari lingkungan sekitar (Lilley *et al.*, 2011).

2.1.4 Patofisiologi

Patofisiologi skizofrenia melibatkan sistem dopaminergik, serotonergik, dan glutamat. Berikut penjelasannya:

1) Peranan Dopaminergik

Skizofrenia terjadi akibat dari peningkatan aktivitas neurotransmitter dopaminergik. Peningkatan ini mungkin merupakan akibat dari meningkatnya pelepasan dopamin, terlalu banyaknya reseptor dopamin, turunnya nilai ambang, atau hipersensitivitas reseptor dopamin, atau kombinasi dari faktor-faktor tersebut (Saddock *et al.*, 2015). Reseptor dopamin yang terlibat pada patofisiologi skizofrenia yaitu reseptor dopamin-2 (D2) yang mengalami peningkatan densitas di jaringan otak. Hiperaktivitas reseptor dopamin (hiperdopaminergik) di sistem mesolimbik berkaitan dengan gejala positif, sedangkan gejala negatif dan kognitif berkaitan dengan hipofungsi reseptor dopamin (hipodopaminergik) di sistem mesocortis dan nigrostriatal yang diakibatkan karena peningkatan aktivitas serotonergik (Wells, B.G. *et al.*, 2015).

2) Peranan Serotonergik

Pada sistem dopaminergik dan serotonergik, terdapat hubungan dimana serotonergik memodulasi fungsi dopamin sehingga peningkatan aktivitas serotonin akan berhubungan dengan penurunan aktivitas dopamin. Pasien skizofrenia dengan kondisi otak abnormal memiliki konsentrasi 5-HT darah utuh yang lebih tinggi dibandingkan orang normal dan konsentrasi ini berkorelasi dengan peningkatan ukuran ventrikel otak pada pasien skizofrenia (Wells, B.G. *et al.*, 2015).

3) Peranan Glutamat

Penurunan aktivitas glutamatergik menghasilkan gejala yang mirip dengan hiperaktivitas dopaminergik dan beberapa gejala lain yang terlihat pada skizofrenia (Wells, B.G. *et al*, 2015).

2.1.5 Gejala

Gejala skizofrenia dapat muncul lebih dari 1 tahun. Gejala skizofrenia secara garis besar dapat dibagi dalam tiga kelompok, yaitu gejala positif, gejala negatif, dan gejala kognitif:

1) Gejala positif

Gejala positif merupakan manifestasi jelas yang dapat diamati oleh orang lain. Yang termasuk gejala positif adalah delusi, halusinasi, dan gangguan pemikiran. Delusi adalah gejala psikotik yang melibatkan gangguan isi pikiran dan adanya keyakinan kuat, yang merupakan keadaan tidak realitas (khayalan). Sedangkan halusinasi adalah gejala-gejala psikotik dari gangguan perseptual dimana berbagai hal dilihat, didengar atau diindra meskipun hal-hal itu tidak nyata atau benar-benar ada (Barlow dan Durand, 2007).

2) Gejala negatif

Gejala negatif merupakan hilangnya ciri khas seseorang. Yang termasuk gejala negative adalah alogia (kehilangan kemampuan berpikir atau berbicara), perasaan menjadi tumpul, kehilangan motivasi, *anhedonia* atau *asociality*, yaitu kurangnya kemampuan merasakan kesenangan, mengisolasi diri dari kehidupan sosial, dan tidak mampu berkonsentrasi. Gejala-gejala itu termasuk menarik diri secara emosional maupun sosial, apatis, miskin pembicaraan atau pemikiran (Barlow dan Durand, 2007).

3) Gejala kognitif

Mengacu pada kesulitan pasien untuk menyimpan memori dan berkonsentrasi, meliputi:

- a) Disorientasi pikiran
- b) Lambat berpikir

- c) Kesulitan dalam pemahaman bahasa
- d) Sukar berkonsentrasi
- e) Pikun
- f) Kesulitan dalam mengungkapkan pikiran
- g) Kesulitan dalam mengintegrasikan pikiran dan perasaan dalam perilakunya

(Barlow dan Durand, 2007).

2.1.6 Antipsikotik

Obat-obatan yang digunakan untuk mengobati skizofrenia disebut antipsikotik. Antipsikotik ini berfokus pada mengurangi gejala psikosis dengan cepat, memperpanjang periode kekambuhan, dan mencegah pengulangan gejala yang lebih buruk. Pada pengobatan yang teratur pasien dapat kembali ke dalam lingkungan sosialnya dalam waktu yang lebih cepat. Pasien yang rutin menjalani pengobatan selama satu tahun memiliki resiko lebih kecil untuk mengalami kekambuhan. Antipsikotik bekerja mengontrol halusinasi, delusi dan perubahan pola pikir yang terjadi pada skizofrenia (Zygmunt, A *et al.*, 2002).

Antipsikotik ini dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan mekanisme kerjanya, yaitu antipsikotik generasi pertama atau antipsikotik tipikal dan antipsikotik generasi kedua atau antipsikotik atipikal. Antipsikotik tipikal sangat efektif, tetapi sering menimbulkan efek samping yang serius. Antipsikotik tipikal bekerja dengan cara menghambat reseptor dopamin (D2) di sistem limbik, termasuk daerah ventral stratum. Akibat blokade dopaminergik di stratum tersebut menyebabkan efek samping gejala ekstrapiramidal. Contoh obat antipsikotik tipikal antara lain haloperidol, thioridazin, thiothixen, flupenazin, trifluoperazin, klorpromazin, dan perfenazin.

Haloperidol merupakan derivat butirofenon yang termasuk antipsikotik golongan pertama atau tipikal. Haloperidol merupakan obat antipsikotik generasi pertama yang bekerja dengan cara memblokir reseptor dopamin pada reseptor pasca sinaptik neuron di otak, khususnya di sistem limbik dan sistem ekstrapiramidal (Dopamin D2 reseptor antagonists). Haloperidol sangat efektif dalam mengobati gejala positif pada pasien skizofrenia, seperti

mendengar suara, melihat hal-hal yang sebenarnya tidak ada dan memiliki keyakinan yang aneh (Yulianty *et al.*, 2017).

Chlorpromazine memiliki mekanisme kerja sebagai antagonis reseptor D2 dan D3 yang merupakan antipsikotik tipikal yang mampu mengatasi gejala positif pada pasien skizofrenia, tetapi kurang efektif dalam mengatasi gejala negatif. Chlorpromazine bekerja pada beberapa reseptor seperti reseptor dopamin, muskarinik, kolinergik, adrenergik ($\alpha 1$) dan histaminergik (H1) serta memiliki efek sedatif kuat yang dapat mengatasi gejala (Handayani *et al.*, 2018).

Sedangkan antipsikotik atipikal bekerja dengan menghambat reseptor dopamin, namun relatif lebih spesifik pada D1, D4, dan D5, selain itu lebih selektif sehingga efek ekstrapiramidal dapat diminimalisir, tetapi menimbulkan kenaikan berat badan dan gangguan seksual. Beberapa contoh antipsikotik atipikal antara lain risperidone, quetiapine, dan olanzapine (Baihaqi, 2007).

Clozapin adalah antipsikotik generasi kedua yang termasuk kelas *dibenzodiazepine*, merupakan neuroleptik atipikal dengan afinitas tinggi untuk reseptor dopamin D4 dan afinitas rendah untuk subtype lain, antagonis di alpha-adrenoseptor, reseptor 5-HT2A, reseptor muskarinik, dan reseptor histamin H1. Clozapin bekerja dengan menduduki reseptor D2 hanya sekitar 38%-48%. Bahkan dengan dosis setinggi 900 mg sehari, kurang dari 50% dari reseptor D2 ditempati (Wells, B.G. *et al.*, 2015).

Risperidon merupakan derivat dari *benzisoxazole* dengan afinitas terhadap reseptor serotonin 5-HT2 dan dopamin D2 dan beberapa afinitas terhadap reseptor alfa-adrenergik, histamin H2, dan dopamin D1. Risperidon memiliki afinitas yang lebih tinggi terhadap reseptor dopamin D2 daripada clozapin. Risperidon diindikasikan untuk terapi skizofrenia baik untuk gejala negatif maupun positif (Mangarell dan Martinez, 2006).

Olanzapin adalah antagonis monoaminergik selektif dengan ikatan afinitas tinggi pada reseptor 5-HT2 dan D1, D2, D3, dan D4. Olanzapin merupakan obat yang aman dan efektif untuk mengobati skizofrenia baik simpton positif maupun negatif. Aripiprazole memiliki afinitas tinggi terhadap reseptor D2 dan D3, serta reseptor 5-HT1a dan 5-HT2a.

Meskipun mekanisme kerja tidak diketahui, aripiprazole dapat memediasi efeknya melalui kombinasi aktivitas agonis parsial pada reseptor D2 dan 5-HT1a dan aktivitas antagonis pada reseptor 5-HT2a (Mangarell dan Martinez, 2006).

Tabel 2. 1 Daftar Obat Antipsikotik, Dosis, Sediaan, dan Farmakokinetiknya

Obat Antipsikotik	Dosis Anjuran Dewasa (mg/hari) ¹	Bentuk Sediaan ²	Farmakokinetik ¹		
			Ketersediaan hayati (%)	Waktu paruh	Jalur metabolisme utama
Antipsikotik Generasi I (Antipsikotik Tipikal)					
Klorpromazin	300-1000	Tablet (25 mg, 100 mg)	10-30	8-35 jam	FMO3, CYP3A4
Perfenazin	16-64	Tablet (4 mg)	20-25	8.1-12.3 jam	CYP2D6
Trifluoperazin	5-40	Tablet (1 mg, 5 mg)			
Haloperidol	2-20	Tablet (0,5 mg, 1 mg, 1.5 mg, 2 mg, 5 mg), injeksi <i>short acting</i> (5 mg/mL), tetes (2 mg/ 5 ml), <i>long acting</i> (50 mg/ml)	40-70	12-36 jam	CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4
Antipsikotik Generasi II (Antipsikotik Atipikal)					
Klozapin	100-800	Tablet (25 mg, 100 mg)	12-81	11-105 jam	CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19
Olanzapin	10-20	Tablet (5 mg, 10 mg), <i>zydis</i> (5 mg,	80	20-70 jam	CYP1A2, CYP3A4, FMO3

		10 mg), injeksi (10 mg/ml)			
Quetiapin	300-800	Tablet IR (25 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg), tablet XR (50 mg, 300 mg, 400 mg)	9±4	6.88 jam	CYP3A4
Risperidon	2-8	Tablet (1 mg, 2 mg, 3 mg), injeksi <i>long acting</i> (25 mg, 37.5 mg, 50 mg)	68	3-24 jam	CYP2D6

Keterangan tabel 2.1

1 = Pharmacotherapy Handbook 9th Edition, 2015

2 = (PDSKJI, 2012)

2.1.7 Kekambuhan

Kekambuhan adalah istilah medis yang mendeskripsikan munculnya kembali tanda-tanda dan gejala suatu penyakit setelah 1 tahun pasca dirawat atau sebelumnya pasien sudah memperoleh kemajuan (Hardianto, 2009). Sampai saat ini para ahli belum mendapatkan kesepakatan tentang definisi baku dari kekambuhan skizofrenia. Kekambuhan dicirikan seperti menjadi ragu-ragu dan serba takut (*nervous*), tidak ada nafsu makan, sukar konsentrasi, sulit tidur, depresi, tidak ada minat, dan menarik diri. Sekitar 33% penderita skizofrenia mengalami kekambuhan dan sekitar 12,1% kembali mengalami rawat inap. Penyakit skizofrenia cenderung menjadi kronis, sekitar 20% hingga 40% penderita skizofrenia yang diobati belum menunjukkan hasil yang memuaskan. Beberapa faktor penyebab terjadinya kekambuhan dari hasil studi literatur peneliti pada pasien skizofrenia dapat digolongkan menjadi dua hal, yaitu faktor pasien dan faktor lingkungan. Faktor yang bersumber dari pasien skizofrenia adalah depresi mood, kepatuhan pengobatan, dan efek samping obat (Mubin, 2015).

Beberapa penelitian membuktikan bahwa 50% pasien skizofrenia rawat jalan mengalami masalah ketidakpatuhan (*poor adherence*). Hal ini dapat mengakibatkan pasien kambuh,

keluar masuk rumah sakit berulang kali, serta meningkatkan beban sosial dan ekonomi bagi keluarga pasien. Pengobatan tidak akan menyembuhkan pasien 100% tetapi dapat membuat waktu remisi pasien setahun lebih lama dan gejala psikosis tidak akan terlalu parah (Zygmunt, A *et al.*, 2002). Selain kepatuhan terhadap obat, jenis obat yang dikonsumsi juga bisa menjadi salah satu terjadinya kekambuhan. Pasien yang mengkonsumsi obat jenis antipsikotik tipikal mengalami tingkat kekambuhan yang tinggi dibandingkan dengan pasien yang mengkonsumsi obat jenis antipsikotik atipikal, khususnya *Risperidone* dan *Olazapine* (Rabinowitz *et al.*, 2001).

2.2 Landasan Teori

Pada penelitian Csernansky *et al* (2009) disebutkan bahwa obat antipsikotik atipikal risperidon lebih efektif daripada obat antipsikotik tipikal haloperidol untuk pengobatan gejala negatif, seperti penarikan dari interaksi sosial dan ekspresi emosional yang tumpul. Untuk gejala positif seperti halusinasi dan delusi, risperidon ditemukan lebih unggul daripada haloperidol dalam analisis gabungan uji coba terkontrol besar. Pasien yang menerima pengobatan risperidon mengalami perbaikan awal dan akhir dalam gejala secara keseluruhan, serta perbaikan gejala ekstrapiramidal. Sebaliknya, pasien yang menerima pengobatan haloperidol memiliki sedikit gejala psikotik dan ekstrapiramidal yang memburuk. Pasien rawat jalan dengan skizofrenia yang stabil secara klinis atau gangguan skizoafektif memiliki risiko kambuh yang lebih rendah jika diobati dengan risperidon daripada diobati dengan haloperidol.

Pada penelitian Rabinowitz *et al* (2001), didapatkan hasil bahwa tingkat rawat inap kembali (pasien yang mengalami kambuh) untuk pasien yang menggunakan antipsikotik tipikal lebih tinggi daripada pasien yang diobati dengan risperidon atau olanzapin. Hasil dapat disimpulkan bahwa tingkat efektivitas risperidon dan olanzapin tidak jauh berbeda dan membuktikan bahwa obat ini lebih efektif dalam mencegah rawat inap kembali daripada obat antipsikotik tipikal. Pasien yang mengkonsumsi obat jenis antipsikotik tipikal mengalami tingkat kekambuhan yang tinggi dibandingkan dengan pasien yang mengkonsumsi obat jenis antipsikotik atipikal, khususnya risperidon dan olazapin. Efek samping dari obat antipsikotik

tipikal yang berupa gejala ekstrapiramidal tersebut membuat pasien skizofrenia menghentikan obat atau merubah dosis obat dengan sendiri tanpa persetujuan dokter. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian terkait jenis antipsikotik dengan tingkat kekambuhan pasien skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Grhasia Yogyakarta.

2.3 Hipotesis

Ada hubungan yang signifikan antara penggunaan jenis antipsikotik dengan tingkat kekambuhan pada pasien skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Grhasia Yogyakarta.

2.4 Kerangka Konsep

