

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Puri *et al.* (2011) mengatakan bahwa angka kejadian skizofrenia per 100.000 populasi antara lima belas hingga tiga puluh orang per tahunnya. Residen Bagian Psikiatri UCLA memaparkan bahwa angka kejadian skizofrenia di Amerika Serikat dan dunia adalah sebesar 1% dari seluruh populasi di dunia. Ada sekitar 1% populasi yang mengalami skizofrenia seumur hidup. Hal ini menunjukkan bahwa satu orang dalam seratus orang akan mengalami skizofrenia sepanjang hidupnya.

Studi yang dilakukan oleh The Epidemiologic Catchment Area menunjukkan bahwa prevalensi skizofrenia seumur hidup berkisar antara 0.6- 1.9 % dan hanya sekitar 0.05% pasien yang mendapatkan terapi setiap tahunnya (Sadock *et al.*, 2015). Altamura *et al.* (2014) menjelaskan bahwa berdasarkan data dari WHO, penderita skizofrenia yang secara total mengalami disabilitas sebanyak 1,1% dan penderita yang mengalami disabilitas selama beberapa tahun sekitar 2,8%.

Penderita skizofrenia biasanya diterapi menggunakan antipsikotik. Ada dua generasi dari antipsikotik, yaitu generasi pertama dan generasi kedua. Salah satu antipsikotik dari generasi kedua adalah clozapin. Clozapin biasanya diberikan kepada pasien yang resisten terhadap antipsikotik lainnya atau kepada pasien dengan risiko bunuh diri yang tinggi. Clozapin memiliki efek antagonis yang kuat terhadap reseptor dopamin D₂, adrenergik, kolinergik, histaminergik, dan serotonergik. Clozapin juga memiliki efek kuat pada reseptor 5HT₂, D₁, D₄, muskarinik, dan α - adrenergik (Puri *et al.*, 2011).

Sadock *et al.* (2015) menyatakan bahwa efek yang kuat pada reseptor-reseptor itulah yang menimbulkan beberapa efek samping. Efek samping yang cukup berbahaya dan sering ditemukan adalah efek samping hematologik. Efek

samping hematologik yang sering diteliti adalah leukopenia, neutropenia, leukositosis, agranulositosis, dan eosinofilia. Efek hematologik yang jarang diteliti adalah penurunan hemoglobin yang dapat menyebabkan anemia, padahal clozapin dapat menyebabkan penurunan hemoglobin melalui beberapa mekanisme.

Mekanisme pertama adalah dengan mensupresi sumsum tulang. Supresi pada sumsum tulang didefinisikan sebagai ketidakmampuan sumsum tulang untuk mencukupi kebutuhan darah yang besirkulasi. Akibat adanya supresi sumsum tulang, produksi sel darah pun akan menurun, salah satunya adalah penurunan sel darah merah. Sebagaimana besar kasus supresi pada sumsum tulang memerlukan pemeriksaan laboratorium seperti darah lengkap untuk melihat sel darahnya serta sebagai monitoring (Cashen dan Van Tien, 2012). Penyakit yang dapat muncul karena supresi sumsum tulang adalah anemia aplastik. Anemia aplastik ini adalah suatu sindrom karena kegagalan fungsi dari sumsum tulang yang ditandai dengan pansitopenia perifer dan hipoplasia sumsum. Tanda dan gejala yang muncul pada anemia aplastik adalah pucat, pusing, palpitasi, dispnea, mudah lelah, bengkak pada kaki, perdarahan gusi, peteki, infeksi berulang, dan ulserasi *oropharyngeal* (Bakhshi, 2016).

Mekanisme kedua adalah clozapin dapat menyebabkan hematemesis. Adanya efek antikolinergik dari clozapin dapat menurunkan motilitas esofagus, meningkatkan relaksasi *lower sphincter esophagus*(LES), dan menurunkan tekanan dan tonus LES (Adebayo *et al.*, 2013).

Mekanisme ketiga adalah dengan menimbulkan reaksi alergi pada orang tertentu, salah satunya adalah *acute interstitial nephritis* (AIN). Reaksi alergi berupa AIN ini dapat menyebabkan gagal ginjal akut (An *et al.*, 2013). Keadaan hematemesis dan gagal ginjal akut tersebut juga dapat menjadi penyebab adanya penurunan kadar hemoglobin pada pasien yang mengonsumsi clozapin.

Adanya efek anemia karena konsumsi clozapin masih belum banyak diteliti. Hal tersebutlah yang menarik peneliti untuk melakukan penelitian mengenai efek samping dari clozapin terhadap kadar hemoglobin. Pemberian clozapin pada pasien skizofrenia di RSJ Grhasia jarang sekali diberikan sebagai

obat tunggal. Clozapin biasanya diberikan secara kombinasi, salah satunya dikombinasikan dengan haloperidol. Flanagan dan Dunk. (2008) mengatakan bahwa efek hematologik yang dapat ditimbulkan dari penggunaan haloperidol adalah agranulositosis, leukositosis, neutropenia, limfomonositosis, dan efek yang minimal pada angka eritrosit. Efek yang ditimbulkan hampir sama dengan clozapin, kecuali pada eritrosit karena efek yang ditimbulkannya minim. Oleh karena itu, penelitian ini akan melihat perbedaan rerata hemoglobin sebelum dan sesudah terapi clozapine kombinasi haloperidol jangka panjang pada pasien skizofrenia di RSJ Grhasia.

1.2 Perumusan Masalah

Apakah ada perbedaan rerata kadar hemoglobin pasien sebelum dan sesudah mendapatkan terapi kombinasi clozapin dan haloperidol dalam jangka panjang pada penderita skizofrenia di RSJ Grhasia?

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui perbedaan rerata kadar hemoglobin pasien sebelum dan sesudah mendapatkan terapi kombinasi clozapin dan haloperidol jangka panjang pada penderita skizofrenia di RSJ Grhasia.

1.4 Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

NO.	JUDUL DAN PENULIS	HASIL	PERSAMAAN DAN PERBEDAAN
1.	<i>A Case of Clozapine-Induced Anemia and Thrombocytopenia</i> (Jeon dan Park, 2015)	Seorang wanita 67 tahun yang menderita skizofrenia kronis mengalami anemia pada minggu ke enam dan mengalami trombotopenia pada minggu ke sebelas pemberian	1. Persamaan: Melihat efek anemia pada pengobatan skizofrenia menggunakan clozapin. 2. Perbedaan: Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah <i>case report</i> dan juga menilai efek clozapin

Lanjutan tabel 1. Keaslian Penelitian

	<p>clozapin. Kadar hemoglobin pasien adalah 7,8 g/dL dengan indeks produksi retikulosit yang rendah (< 0,9%).</p>	<p>terhadap trombositopenia. Penelitian ini juga tidak melihat angka Hb pada pasien sebelum diberikan terapi clozapin.</p>
2.	<p><i>Clozapine and Anemia: A 2- Year Follow-Up Study</i> (Lee <i>et al.</i>, 2015)</p> <p>Insidensi anemia meningkat pada dua tahun pertama pemberian clozapin. Ada 94 pasien (68 laki- laki dan 26 perempuan) yang menjadi subyek penelitian dan didapati hasil 23 pasien (24,5%) mengalami anemia. Penelitian ini mengungkapkan bahwa ada faktor protektif terhadap anemia, yaitu kadar hemoglobin dasar yang tinggi dan kebiasaan merokok</p>	<p>1. Persamaan: Melihat efek hematologik dari penggunaan clozapin dengan melakukan pemeriksaan darah rutin.</p> <p>2. Perbedaan: Follow- up pada penelitian ini dilakukan selama dua tahun dengan subyek yang mendapatkan terapi clozapin, tetapi tidak terbatas pada penderita skizofrenia saja.</p>
3.	<p><i>Leukocytosis after Clozapine Treatment in A Patient with Chronic Schizophrenia</i> (Polat <i>et al.</i>, 2015)</p> <p>Pasien perempuan berusia 41 tahun yang sudah mengalami skizofrenia tipe paranoid sejak usia dua belas tahun diberikan clozapin karena pasien tidak menunjukkan adanya perbaikan gejala dengan antipsikotik lainnya. Selama pemberian clozapin, pasien mengalami leukositosis dan kemungkinan besar hal itu disebabkan oleh konsumsi</p>	<p>1. Persamaan: Menilai bagaimana efek samping hematologik dari pengobatan menggunakan clozapin.</p> <p>2. Perbedaan: Efek samping hematologik yang dilihat adalah leukositosis dan metode yang digunakan adalah <i>case report</i>. Penelitian ini juga mengungkap-kan mekanisme dan faktor risiko clozapin dapat menyebabkan anemia.</p>

Lanjutan tabel 1. Keaslian Penelitian

clozapin tersebut.			
4.	<p><i>Clozapine Treatment and Other Atypical and Typical Antipsychotics: Incidence and Course of Blood Dyscrasias During The First Eighteen Weeks of Treatment</i></p> <p>(Prisco <i>et al.</i>, 2014)</p>	<p>Dari 135 pasien (75 laki- laki dan 60 perempuan) yang diterapi dengan clozapin didapati adanya eosinofilia persisten 36,8%, neutrofilia persisten 27,2%, dan anemia persisten 45,5% pada delapan belas minggu pertama terapi.</p>	<p>1. Persamaan: Penelitian ini menilai bagaimana efek hematologis pada pasien yang diterapi dengan clozapin</p> <p>2. Perbedaan: Penelitian ini tidak hanya melihat efek clozapin terhadap kadar hemoglobin, tetapi juga menilai bagaimana efeknya pada kadar eosinofilia dan neutrofil. Penelitian ini juga membandingkan efek tersebut pada antipsikotik atipikal dan tipikal lainnya.</p>
5.	<p><i>Antipsychotic Drugs Induced Iron-Deficiency Anemia in Schizophrenic Patients</i></p> <p>(Wasti <i>et al.</i>, 2013)</p>	<p>Ada penurunan kadar dari hemoglobin, angka eritrosit, <i>packed cell volume</i>, dan MCV. Didapati pula eritrosit hipokromik normositik pada pemeriksaan morfologi darah dan kadar serum feritin dan <i>iron</i> dalam <i>range</i> normal.</p>	<p>1. Persamaan: Penelitian ini sama- sama melihat apakah ada efek pemberian clozapin terhadap kejadian anemia</p> <p>2. Perbedaan: Penelitian ini membandingkan pemberian clozapin dan haloperidol terhadap kejadian anemia defisiensi besi.</p>

1.5 Manfaat Penelitian

1. Bagi peneliti, untuk memenuhi persyaratan mencapai derajat Sarjana Kedokteran dan untuk menambah pengetahuan mengenai pengobatan skizofrenia serta efek buruknya;
2. Bagi dokter, agar nantinya perlu diperhatikan efek buruk clozapin terutama anemia dan segera ditangani;
3. Bagi masyarakat, memberikan pengetahuan mengenai pengobatan skizofrenia dengan clozapin serta efek buruknya.

