

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tinjauan Teori

2.1.1. Skizofrenia

1. Definisi Skizofrenia

Skizofrenia adalah gangguan psikotik yang kronik, pada orang yang mengalaminya tidak dapat menilai realitas dengan baik dan pemahaman diri buruk (Kaplan *et al.*, 2010). Skizofrenia merupakan bentuk psikosis fungsional paling berat, dan menimbulkan disorganisasi personalitas yang terbesar (Ingram *et al.*, 2013). Skizofrenia merupakan gangguan jiwa berat di bidang psikiatri, tidak mampu mengenali realitas sehingga tidak mampu menjalankan kehidupan sehari-hari seperti orang normal, dengan perjalanan kronis ditandai dengan kekambuhan yang terjadi secara berulang (Sadock *et al.*, 2015).

2. Epidemiologi

Berdasarkan *National Institute of Mental Health*, sekitar 1% dari penduduk Amerika mengalami skizofrenia. Angka kejadian pada pria dan wanita sebanding. Skizofrenia terjadi pada kisaran yang sama di seluruh etnik di dunia. Gejala seperti delusi biasanya dimulai antara umur 16 sampai 30 tahun. Gejala akan muncul lebih awal pada pria dibandingkan pada wanita. Selama ini, orang tidak

menderita skizofrenia setelah berumur 45 tahun. Skizofrenia jarang terjadi pada anak-anak, tetapi kewaspadaan onset skizofrenia pada anak meningkat. Data yang diperoleh dari data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013, menunjukkan satu hingga dua orang dari 1000 orang atau 1,7 per mil mengalami gangguan jiwa berat, termasuk Skizofrenia (ODS).

3. Etiologi

Menurut Baradero *et al* (2016) ada beberapa teori penyebab yang dikaitkan dengan skizofrenia yaitu teori penyebab biologik skizofrenia berfokus pada faktor genetik, faktor neuro kimia, stuktur dan fungsi otak, respon imuno virologi (respon tubuh terhadap kontak dengan virus). Fokus dari penelitian adalah anggota keluarga terdekat seperti ayah, ibu, anak-anak, dan saudara sekandung. Penelitian bertujuan untuk mengetahui apakah skizofrenia diperoleh melalui keturunan atau genetik. Penelitian terhadap kembar identik menunjukkan 50% resiko mereka mengalami skizofrenia, sedangkan *fraternal twins* 15% .

Menurut model *diatesis –stress*, skizofrenia terjadi karena gangguan integrasi yang rentan dari faktor biologis, psikososial dan lingkungan. Seseorang yang rentan (diatesis) bila diaktifkan oleh pengaruh yang penuh tekanan antara faktor biologis, psikososial dan lingkungan memungkinkan timbulnya skizofrenia. Komponen biologis berupa kelainan genetik, gangguan fungsi atau

struktural otak, neurokimia ,infeksi, sedangkang psikologis (contohnya situasi keluarga yang penuh tekanan atau kematian kerabat) dan komponen lingkungan seperti penyalahgunaan zat, stress psikososial dan trauma (*Sadock et al., 2015*).

Genetik Angka kesakitan bagi saudara kandung 7-15%, bagi kembar dua telur (dizigot) 5-15%, bagi kembar satu telur (monozigot) 40-60%. Anak yang lahir dari orang tua Skizofrenia 5-20 kali lipat akan lahir menjadi Skizofrenia dibandingkan anak yang lahir dari orangtua normal (*Sadock et al., 2015*).

Hipotesis perkembangan saraf studi autopsi dan studi pencitraan otak memperlihatkan abnormalitas struktur dan morfologi otak pasien Skizofrenia, antara lain berupa berat otak rata-rata lebih kecil 6% dari pada otak normal dan ukuran anterior-posterior 4% lebih pendek, pembesaran ventrikel otak, gangguan metabolisme di frontal dan temporal dan kelainan susunan seluler struktur saraf di kortek dan subkortek yang terjadi pada saat perkembangan. Semua bukti tersebut melahirkan hipotesis perkembangan saraf yang menyatakan bahwa perubahan patologis gangguan ini terjadi pada awal kehidupan, akibat pengaruh genetik dan dimodifikasi oleh faktor maturasi dan lingkungan (*Sadock et al., 2015*).

Secara spesifik, gejala positif dari Skizofrenia dihipotesiskan oleh karena adanya malfungsi pada sirkuit

mesolimbik, sementara gejala negatif karena adanya malfungsi di area mesokortek dan juga melibatkan area mesolimbik khususnya yang melibatkan nucleus acumbens yang diperkirakan menjadi bagian dari sirkuit reward dari otak, sehingga jika ada masalah dengan reward dan motivasi pada skizofrenia maka kelainannya diduga berasal dari area ini. Nucleus acumbens juga akan teraktivasi karena penggunaan zat yang tampak pada pasien skizofrenia. Gejala positif bisa menumpuk dengan gejala negatif yang ditandai dengan mulai adanya keinginan untuk merokok, penyalahgunaan obat dan alkohol, mungkin di hubungkan pada area otak ini (Stahl, 2013).

4. Patofisiologi

a. Terdapat beberapa etiologi yang muncul.

Dilaporkan terjadi peningkatan ukuran ventricular, pengurangan ukuran otak, dan ketidaksimetrisan otak. Volume hippocampal yang rendah menyebabkan ketidakcocokan hasil pada tes neuropsikologi dan respon rendah pada antipsikotik generasi pertama.

b. Hipotesis Dopamin.

Psikosis merupakan efek dari hiper- atau hipoaktivitas dari proses dopaminergik di bagian otak yang spesifik. Selain itu psikosis juga disebabkan adanya kelainan pada reseptor dopamin.

Gejala positif berhubungan dengan hiperaktivitas dari reseptor dopamin di mesocaudate, sementara gejala negatif dan gejala kognitif berhubungan dengan hipofungsi reseptor dopamin di prefrontal cortex.

c. Disfungsi Glutamat

Defisiensi aktivitas glutamatergik menyebabkan gejala seperti efek hiperaktivitas dopaminergik dan merupakan gejala yang mungkin muncul pada skizofrenia.

d. Abnormalitas Serotonin (5-HT)

Pasien Skizofrenik dengan scans otak yang abnormal memiliki konsentrasi 5-HT di seluruh darah lebih tinggi, dan konsentrasi tersebut berhubungan dengan peningkatan ukuran ventricular (Crismon *et al.*, 2014).

5. Tipe Skizofrenia

Kriteria diagnostik untuk sub tipe skizofrenia menurut DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, ed 4*):

a. Tipe paranoid

Suatu tipe skizofrenia di mana kriteria berikut terpenuhi:

- 1) Pre okupasi dengan satu atau lebih waham atau halusinasi dengar yang menonjol.

- 2) Tidak ada dari berikut ini yang menonjol: disorganisasi berbicara, disorganisasi perilaku atau katatonik, atau afek datar atau tidak sesuai.

b. Tipe Terdisorganisasi

Suatu tipe skizofrenia di mana kriteria berikut terpenuhi:

- 1) Semua gejala berikut ini terlihat menonjol
- 2) Berbicara terdisorganisasi
- 3) Perilaku terdisorganisasi
- 4) Afek datar atau tidak sesuai
- 5) Tidak memenuhi kriteria untuk tipe katatonik

c. Tipe Katatonik

Suatu tipe skizofrenia di mana gambaran klinis didominasi oleh sekurangnya dua berikut ini:

- 1) Imobilitas motorik seperti yang ditunjukkan oleh katalepsi (termasuk fleksibilitas lilin) atau stupor.
- 2) Aktivitas motorik yang berlebihan (yang tampaknya tidak bertujuan dan tidak dipengaruhi oleh stimuli eksternal).
- 3) Negativisme yang ekstrim (suatu resistensi yang tampaknya tanpa motivasi terhadap semua instruksi atau mempertahankan postur yang kaku menentang semua usaha untuk digerakkan) atau mutisme.
- 4) Gerakan volunter yang aneh seperti yang ditunjukkan oleh posturing (mengambil postur yang tidak lazim atau aneh

secara disengaja), gerakan stereotipik, manerisme yang menonjol, atau seringai yang menonjol.

5) Ekolia atau akopraksia.

d. Tipe Tidak Tergolongkan

Suatu tipe skizofrenia di mana ditemukan gejala psikotik, tetapi tidak memenuhi kriteria untuk tipe paranoid, terdisorganisasi, atau katatonik.

e. Tipe Residual

Suatu tipe skizofrenia di mana kriteria berikut ini terpenuhi:

- 1) Tidak adanya waham, halusinasi, bicara terdisorganisasi, dan perilaku katatonik terdisorganisasi atau katatonik yang menonjol.
- 2) Terdapat bukti-bukti gangguan, seperti yang ditunjukkan oleh adanya gejala negatif atau dua atau lebih gejala yang tertulis dalam kriteria A untuk skizofrenia, ditemukan dalam bentuk yang lebih lemah (misalnya, keyakinan yang aneh, pengalaman persepsi yang tidak lazim).

6. Gejala

Diagnostic and Statistical Manual Mental Disorders, 4th ed., text revised, mengklasifikasikan gejala menjadi positif atau negatif.

- a. Gejala Positif (yang sangat dipengaruhi oleh obat antipsikotik) termasuk di dalamnya delusi, disorganisasi berbicara

(association disturbance), halusinasi, perilaku merusak (disorganisasi atau katatonik), dan ilusi.

- b. Gejala negatif antara lain alogia (*poverty of speech*), avoliasi, *affective flattening*, anhedonia, isolasi sosial. Disfungsi kognitif adalah kategori gejala lain yang termasuk perhatian, memori kerja, dan fungsi eksekutif yang terpecah (Crismon *et al.*, 2014).

Gejala psikotik pada skizofrenia berupa simtom positif dan negatif yang selalu terdapat bersamaan, tetapi dengan aksen yang berlainan pada berbagai pasien. Simtom positif berupa waham, halusinasi, ilusi, pikiranjanggal, dan disorganisasi kognitif. Simtom negatif berupa kemiskinan psikomotoris atau berkurangnya bicara dan pergerakan, pemerataan emosional. Pasien skizofrenia mengelak hubungan sosial menjadi apaatis dan kehilangan energi serta inisiatif. Gejala-gejala tersebut tidak berdiri sendiri melainkan ada hubungan satu dengan lainnya dalam bentuk dan waktu terjadinya yang satu menjadi komplek gejala atau sindrom (Tjay dan Raharja 2010).

7. Diagnosis

Menurut *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder 4th Ed* yang telah direvisi (DSM-IV-TR), ada tiga kriteria diagnose skizofrenia yaitu :

- a. Ditemukan gejala karakteristik dua atau lebih seperti waham, halusinasi, bicara sering terdisorganisasi (misalnya sering menyimpang atau inkoheren), perilaku terdisosiasi atau katatonik jelas, gejala negatif (pendataran efek /tidak ada kemauan). Hanya diperlukan satu gejala untuk mendiagnostik orang terkena skizofrenia jika waham adalah kacau atau halusinasi terdiri dari suara yang terus menerus mengomentari perilaku atau pikiran pasien, atau 2 atau lebih suara yang saling bercakap satu dengan yang lainnya.
- b. Orang tersebut harus mengalami disfungsi sosial, seperti pekerjaan, hubungan interpersonal atau perawatan diri. Tanda dan gangguan tersebut terus menerus menetap selama sekurangnya enam bulan. Periode enam bulan ini termasuk sekurangnya satu bulan gejala .
- c. Gangguan tidak disebabkan oleh gangguan skizoefektif dan gangguan mood, dan juga tidak disebabkan oleh zat atau kondisi medis umum. Pada pasien dengan riwayat gangguan austitik, diagnosis tambahan skizofrenia di buat jika waham /halusinasi yang menonjol juga ditemukan untuk sekurangnya satu bulan (Kaplan, 2010).

2.1.2. Terapi

1. Tatalaksana Terapi

Terapi skizofrenia dibagi menjadi tiga tahap yaitu terapi akut, terapi stabilisasi, dan terapi pemeliharaan. Tujuan dari terapi akut adalah selama tujuh hari pertama terjadi penurunan agitasi, hostilitas, ansietas, dan agregasi dan normalisasi pola makan dan tidur. Terapi stabilisasi pada minggu ke-2 dan ke-3, bertujuan untuk meningkatkan sosialisasi, memperbaiki kebiasaan, dan perasaan. Terapi pemeliharaan dilakukan selama minimal 12 bulan setelah remisi dari episode psikotik yang pertama. Antipsikotik generasi kedua, kecuali klopazin, merupakan agen lini pertama pengobatan skizofrenia. Klopazin digunakan jika pasien mengalami resistensi saat menggunakan antipsikotik lain (Crismon *et al.*, 2014).

2. Penggunaan Obat Obat Antipsikotik

a. Definisi obat antipsikotik

Obat antipsikotik adalah sekelompok obat yang termasuk psikofarmaka dan berkhasiat menghilangkan atau mengurangi gejala psikotik. Obat psikotik juga dikenal sebagai neuroleptika atau major tranquilizers, yaitu obat yang dapat menekan fungsifungsi umum, seperti berpikir dan kelakuan normal. Antipsikotik biasanya dibagi dalam dua kelompok besar, yaitu obat tipikal dan obat atipikal (Dipiro dkk., 2010).

b. Antipsikotik Generasi Pertama (Antipsikotik Tipikal)

Obat antipsikotik tipikal sebagai antipsikotik dikaitkan dengan kemampuannya menurunkan aktivitas dopamin. Obat antipsikotik tipikal dikaitkan dengan afinitasnya yang kuat terhadap D₂. Ia bekerja efektif, bila 80% D₂ di otak dihambat. Bila hambatan terhadap reseptor D₂ lebih besar, *extrapyramidal symptom* (EPS) dapat terjadi tanpa adanya penambahan efektivitas antipsikotik tipikal sebagai antipsikotik (Amir, 2010).

Dipiro (2010) Obat antipsikotik tipikal dibagi menjadi beberapa kelas:

- 1) *Butyphenone* : Haloperidol (Haldol)
- 2) *Dibenzoxazepine* : Loxapine (Loxitane)
- 3) *Diphenylbutylpiperidone* : Pimozide (Orap)
- 4) *Indole* : Molindone (Moban)
- 5) *Phenothiazines* : Chlorpromazine (Thorazine),
Fluphenazine (Prolixin), Mesoridazin (Serentil),
Perphenazine (Trilafon), Thioridazine (Mellaril),
Trifluoperazine (Stelazin)
- 6) *Thioxanthenes* : Thiothixin (Navane)

Antipsikotik tipikal dengan potensi tinggi, yaitu thioridazine, mesoridazine, chlorpromazine. Sedangkan

antipsikotik tipikal dengan potensi rendah adalah haloperidol, fluphenazine, thiothixine, and pimozide.

Tabel 2.1 Obat Antipsikotik Tipikal

Nama obat	Dosis awal (mg/hari)	Dosis yang sering digunakan (mg /Hari)
Klorpromasin	50-150	300-100
Flufenazin	5	5-20
Haloperidol	2-5	2-20
Loksapin	20	50-150
Thlaridazin	50-150	100-800
Thiotiksen	4-10	4-50
Trifluoperazine	2-5	5-40
Ferfenazin	4-24	16-64

Sumber Dipro, 2015

c. Antipsikotik Generasi Kedua (Antipsikotik Atipikal)

Antipsikotik atipikal memiliki afinitas lebih besar untuk reseptor D1 dan D2 sehingga lebih efektif daripada antipsikotik tipikal untuk melawan gejala negatif (Tjay dan Rahardja, 2010). Antipsikotik atipikal juga dikenal sebagai antipsikotik generasi kedua, yang termasuk antipsikotik atipikal antara lain *risperidone (Risperdal)*, *olanzapine (Zyprexa)*, *quetiapine (Seroquel)*, *ziprasidone (Geodon)*, *aripiprazole (Abilify)*, dan *clozapine (Clozaril)* (Dipro *et al.*, 2015).

Tipikal Atipikal Generasi lama Generasi baru Blokade reseptor dopamin D2 tinggi Blokade reseptor dopamin D2 rendah Blokade reseptor 5-HT₂ (serotonin) rendah Blokade reseptor 5-HT₂ (serotonin) tinggi Efek samping ekstrapiramidal besar Efek samping ekstrapiramidal kecil Efektif untuk

mengatasi gejala positif Efektif untuk mengatasi gejala positif dan negatif (Dipiro *et al.*, 2015)

Tabel 2.2 Obat Antipsikotik Atipikal

Nama obat	Dosis awal (mg/hari)	Dosis yang sering digunakan (mg /Hari)
Aripiprazol	5-15	15-30
Asenapin	5	10-20
Klozapin	25	100-800
Lorasidon	20-40	40-120
Olansapin	5-10	10-20
Poliperidon	3-6	3-12
Quetiapin	50	300-800
Resperidon	1-2	2-8
Ziprasidon	40	80-160

Sumber Dipiro (2015)

d. Efek Samping Antipsikotik

Efek samping yang dapat ditimbulkan oleh obat antipsikosis adalah sebagai berikut:

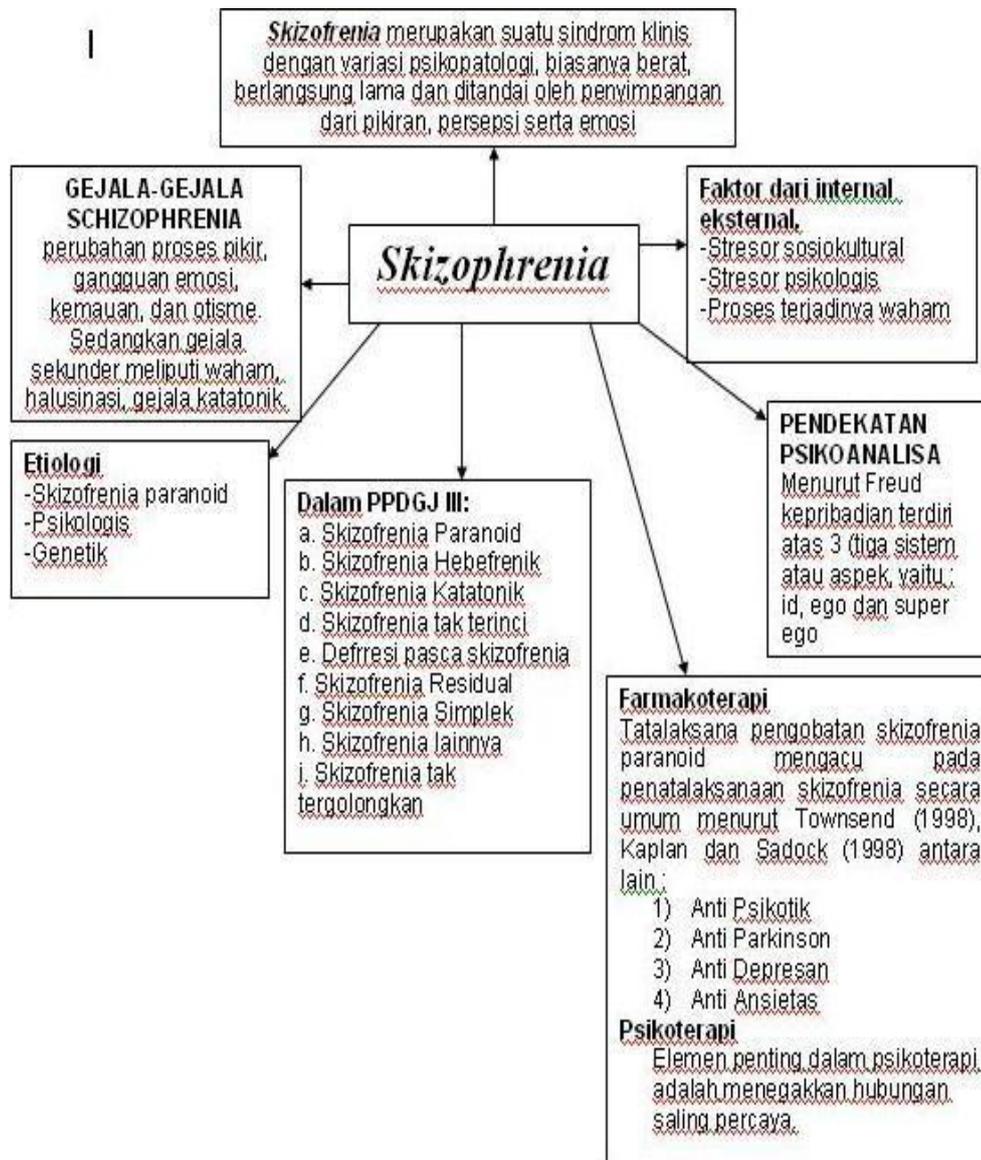
- 1) Sedasi dan inhibisi psikomotor.
- 2) Gangguan otonom (hipotensi, antikolinergik/ parasimpatolitik), berupa mulut kering, kesulitan miksi dan defekasi, hidung tersumbat, mata kabur, dan tekanan intraokular meninggi, gangguan irama jantung).
- 3) Gangguan ekstrapiramidal (distonia akut, akatsia, sindrom parkinson, tremor, brakinesia rigiditas).
- 4) Gangguan endokrin (amenore, ginekomastia), biasanya pada pemakaian jangka panjang (Mansjoer *et al.*, 2010).

2.1.3. Penggunaan Obat yang Rasional

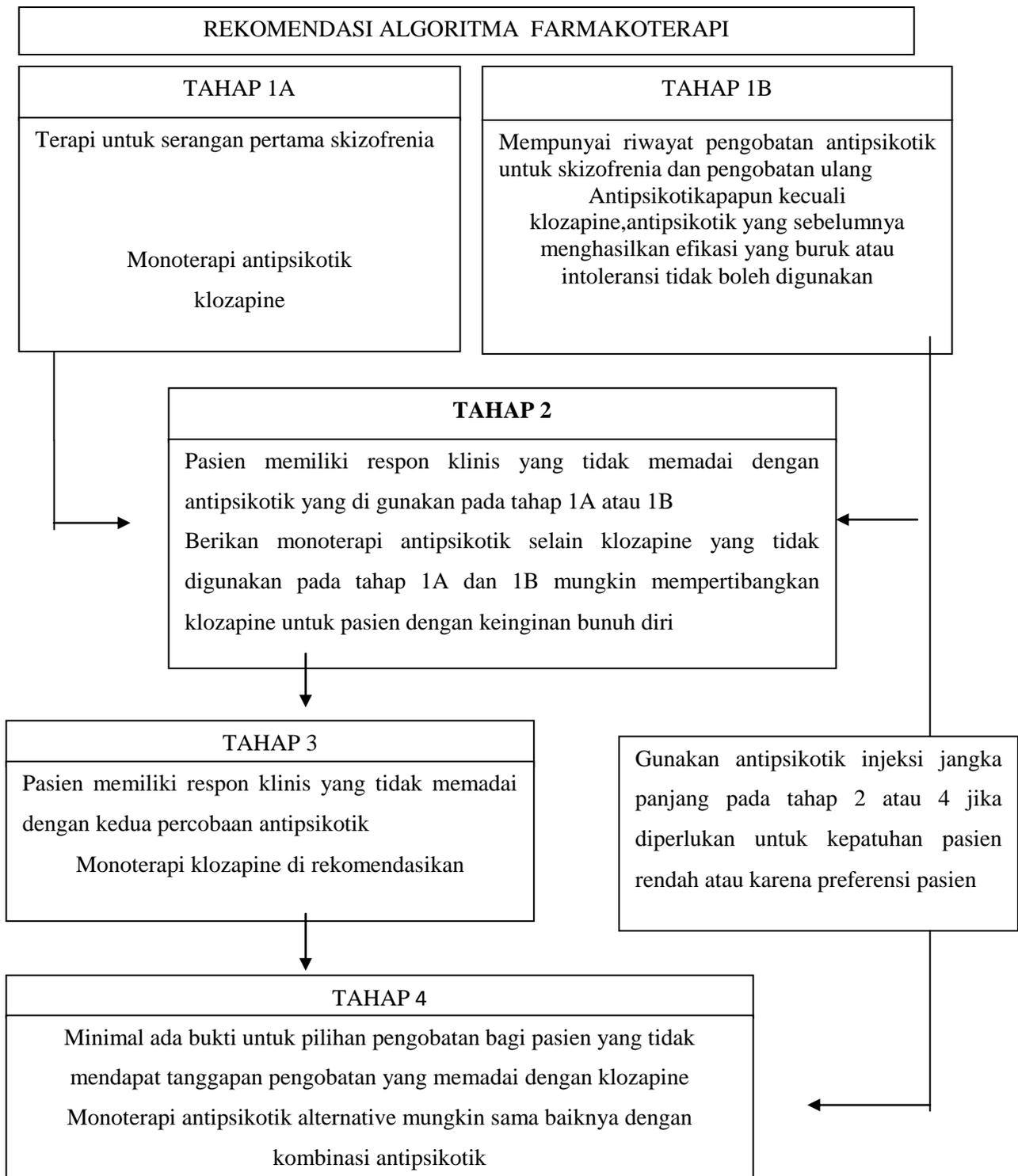
Menurut WHO (2015) dalam Modul Penggunaan Obat Rasional, penggunaan obat dikatakan rasional bila pasien menerima obat yang sesuai dengan kebutuhannya, untuk periode waktu yang adekuat dan dengan harga yang paling murah untuk pasien dan masyarakat. Istilah penggunaan obat rasional dalam konteks biomedik mencakup beberapa kriteria, yaitu:

1. Tepat indikasi, dimana peresepan berdasarkan kepada pertimbangan medis.
2. Tepat obat, mempertimbangkan keefektifan, keamanan, kecocokan obat dengan pasien, dan harga.
3. Tepat dosis, pemberian dan durasi terapi.
4. Tepat pasien, bahwa tidak ada kontra indikasi, dan kemungkinan terjadinya efek samping sangat kecil.
5. Benar cara penyerahan obat, termasuk pemberian informasi yang tepat yang diberikan pada pasien berkaitan dengan obat yang diresepkan.
6. Kepatuhan pasien terhadap obat.

(Management Science for Health, 2012)



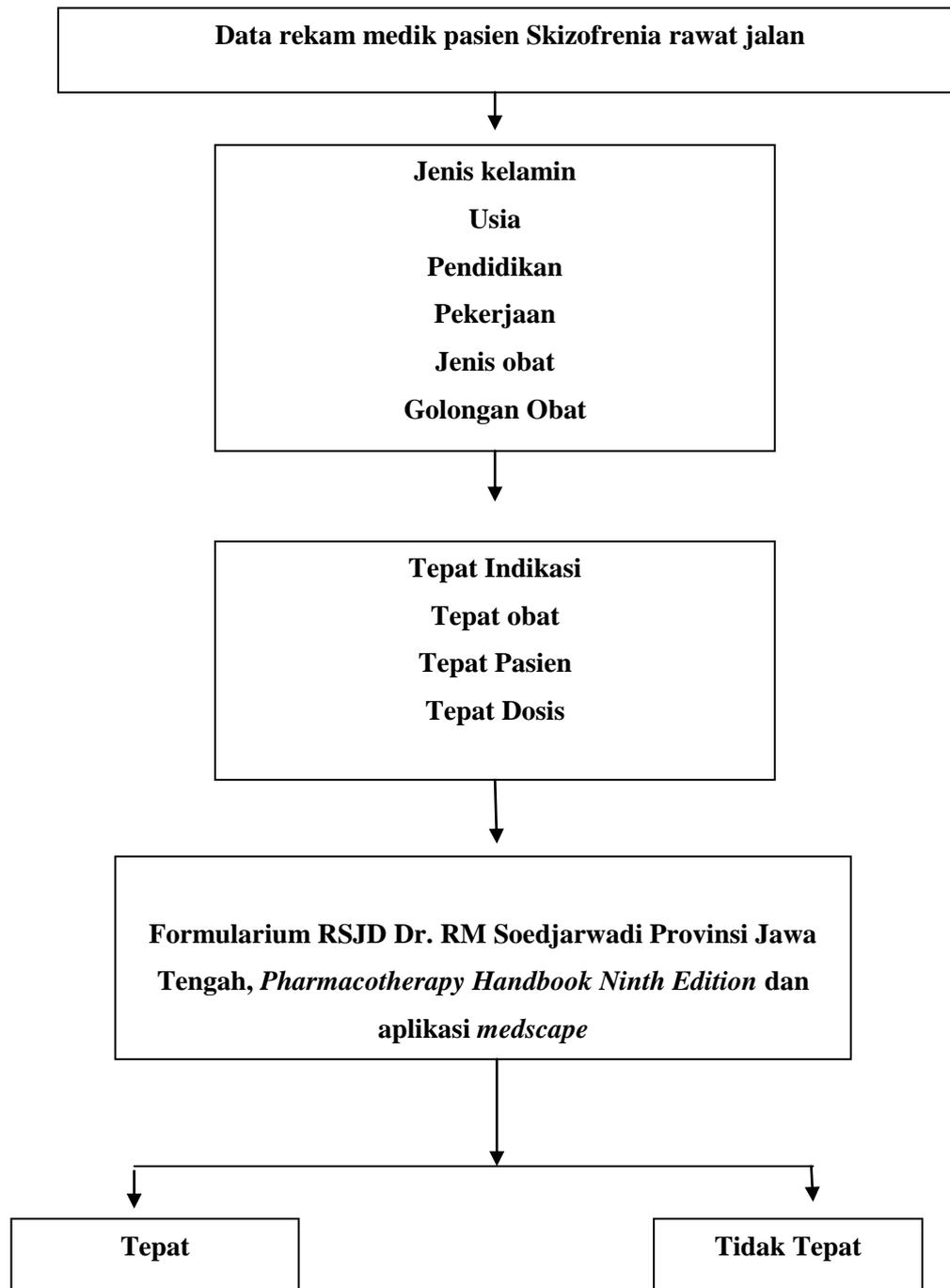
Gambaran umum skizofrenia (Kelliat, 2015)



2.2. Landasan Teori

Penggunaan obat yang rasional adalah upaya intervensi sehingga tercapai pengobatan yang efektif. Upaya meningkatkan pemakaian obat yang rasional diperlukan peningkatan bersama dalam seluruh proses terapi yang mencakup penegakan diagnosis, pemilihan kelas terapi dan jenis obat, pemberian obat ke pasien dan penentuan dosis. Tujuan penggunaan obat yang rasional dapat menjamin pasien mendapatkan pengobatan yang sesuai dengan kebutuhan. Penggunaan obat pasien skizofrenia yang memerlukan pemantauan dari berbagai profesi di rumah sakit. Pemantauan penggunaan obat menghindari pasien dari efek yang merugikan dan menjamin pasien mendapatkan pengobatan yang rasional. Rumah sakit ini merupakan rumah sakit tipe A yang didukung beberapa dokter. Pada penelitian kali ini penulis ingin melakukan penelitian tentang evaluasi penggunaan obat skizofrenia pada pasien rawat jalan di RSJD Dr RM Soedjarwadi pada periode 2019 ditinjau dari aspek tepat indikasi, tepat pasien, tepat obat dan tepat dosis dengan alasan masih kurangnya penelitian tentang evaluasi penggunaan obat skizofrenia di instalasi rawat jalan dan penggunaan obat antipsikotik yang digunakan pada pasien skizofrenia. Berdasarkan uraian tersebut maka dilakukan penelitian penggunaan antipsikotik untuk pasien skizofrenia rawat jalan di RSJD Dr RM Soedjarwadi provinsi Jawa Tengah tahun 2019.

2.3. Kerangka Konsep



2.4. Keterangan Empirik

1. Mendapatkan angka penggunaan obat skizofrenia di instalasi rawat jalan RSJD Dr RM Soedjarwadi Propinsi Jawa Tengah berdasarkan tepat indikasi.
2. Mendapatkan angka penggunaan obat skizofrenia di instalasi rawat jalan RSJD Dr RM Soedjarwadi Propinsi Jawa Tengah berdasarkan tepat pasien.
3. Mendapatkan angka penggunaan obat skizofrenia di instalasi rawat jalan RSJD Dr RM Soedjarwadi Propinsi Jawa Tengah berdasarkan tepat obat.
4. Mendapatkan angka penggunaan obat skizofrenia di instalasi rawat jalan RSJD Dr RM Soedjarwadi Propinsi Jawa Tengah berdasarkan tepat dosis.