

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Skizofrenia merupakan gangguan psikotik kronik, pada orang yang mengalaminya tidak dapat menilai realitas dengan baik dan pemahaman diri buruk yang terdapat di seluruh dunia dengan prevalensi sebesar 1% dari populasi di dunia (rata-rata 0,85%) dengan angka insidensi skizofrenia adalah 1 per 10.000 orang per tahun.<sup>1</sup> Terdapat 0,17 % penduduk Indonesia yang mengalami skizofrenia atau secara absolut terdapat 400 ribu jiwa lebih penduduk Indonesia (Riskesdas, 2013). Dari data tersebut sekitar 14,3% (57.000) Orang Dengan Gangguan Jiwa (ODGJ) berat dipasung oleh keluarga.<sup>2</sup> Pemasungan tentu bukanlah suatu cara yang tepat untuk merawat ODGJ. Perlu adanya manajemen perawatan yang berlangsung lama yaitu salah satunya dengan menggunakan obat-obat anti psikotik yang digunakan untuk mengobati gejala-gejala skizofrenia. Sehingga sangat dibutuhkan suatu obat yang dapat meminimalisir kekambuhan dan bekerja dalam jangka panjang, seperti fluphenazine decanoate.<sup>3</sup>

Fluphenazine decanoate penggunaan jangka panjang merupakan obat *Long-acting injectable antipsychotic drugs* (LAIs) yang ditemukan sejak tahun 1960an dan terbukti dapat menurunkan tingkat kekambuhan<sup>4</sup>, sangat cocok digunakan untuk pengobatan skizofrenia dengan kepatuhan minum obat yang rendah dan mengalami metabolisme pada hepar.<sup>5</sup> Obat ini merupakan golongan obat antipsikotik tipikal yang bekerja memblok reseptor dopamin pada semua

jalur dopamin dan hanya memperbaiki gejala positif dari psikotik (gaduh gelisah, halusinasi, waham).

Fluphenazine decanoate, antipsikotik jangka panjang yang dikatalisis oleh enzim sitokrom P450 di hepar.<sup>5</sup> *Drug Induced Liver Injury* (DILI) diakibatkan oleh obat yang dimetabolisme di hepar.<sup>6</sup> Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa obat antipsikotik mengakibatkan abnormalitas dari tes fungsi hepar yang mengindikasikan adanya kerusakan hepar.<sup>7</sup> Namun, masih sedikit penelitian yang mendalami tentang pengaruh fluphenazine decanoate terhadap kerusakan hepar. Fluphenazine decanoate dapat meningkatkan kadar stress oksidatif akibat adanya penumpukan radikal bebas dalam tubuh. Peningkatan stress oksidatif tersebut berhubungan dengan gangguan metabolisme dopamin dan merupakan salah satu penyebab kerusakan hepar selain akibat metabolisme fluphenazine decanoate yang ada di hepar.<sup>5</sup>

Salah satu marker kadar stress oksidatif dalam tubuh, dapat diukur dengan menggunakan enzim katalase.<sup>8</sup> Enzim ini dapat berfungsi sebagai antioksidan yaitu memiliki fungsi untuk mengubah radikal bebas menjadi bentuk yang tidak merusak tubuh dan memiliki konsentrasi tertinggi pada organ hepar.<sup>9</sup> Penurunan enzim katalase mengindikasikan adanya peningkatan stress oksidatif.

Kerusakan hepar yang diinduksi obat juga dapat terukur dengan adanya nekrosis dari jaringan hepatosit. Nekrosis merupakan kerusakan awal dari organ hepar. Secara histopatologi, nekrosis dapat terlihat dengan adanya sel dengan sitoplasma eosinofilik, bergranula dengan inti piknotik.<sup>10</sup>

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kerusakan hepar dan kadar enzim katalase akibat penggunaan obat fluphenazine decanoate.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana kerusakan hepar dan kadar enzim katalase tikus wistar terpapar fluphenazine decanoate?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### 1. Tujuan umum :

Mengetahui kerusakan hepar dan kadar enzim katalase tikus wistar terpapar fluphenazine decanoate.

### 2. Tujuan khusus :

Penelitian menggunakan hewan coba (tikus wistar jantan) dengan perlakuan injeksi fluphenazine decanoate dan sampel yang digunakan adalah organ hepar.

- a. Mengetahui perbedaan rerata skor histopatologi hepar pada kelompok kontrol, kelompok perlakuan 1 mg, dan 2 mg.
- b. Mengetahui kadar katalase pada kelompok kontrol, kelompok perlakuan 1 mg, dan 2 mg.
- c. Mengetahui rerata skor histopatologi hepar dan kadar katalase pada kelompok kontrol, kelompok perlakuan 1 mg, dan kelompok perlakuan 2 mg.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

1. Manfaat di bidang pendidikan

Menambah pengetahuan tentang kerusakan hepar dan kadar enzim katalase tikus wistar terpapar fluphenazine decanoate.

2. Manfaat di bidang penelitian

Menjadi masukan untuk penelitian selanjutnya khususnya penelitian untuk menilai kerusakan hepar dan kadar enzim katalase tikus wistar terpapar fluphenazine decanoate dengan marker stress oksidatif yang lain dan penelitian terhadap bahan lain yang dapat dikombinasikan dengan terapi fluphenazine decanoate yang dapat menurunkan efek samping kerusakan hepar apabila hal ini terbukti.

#### **1.5 Keaslian Penelitian**

Dengan memasukkan kata kunci *Fluphenazine decanoate* , *antipsychotic drug*, *catalase enzym* ke dalam katalog Pubmed, Science Direct peneliti menemukan beberapa penelitian yang membahas topik (Tabel 1).

Tabel 1. Keaslian penelitian

Peneliti/tahun	Jumlah sampel	Metode	Hasil
Hisashi K, <i>et al. Study of Accumulation of Fluphenazine Enanthate and Fluphenazine Decanoate, Long Acting Neuroleptic Drugs, After Repeated Administratyonsa by Means of Their Inhibitory Effects On The Discriminated Avoidance Response in Rats. The Journal of Toxicological Sciences Gunma University. 1978;4:87.</i>	55 Tikus wistar jantan	Tikus tersebut diberi Fluphenazine enanthate dosis 1,3 mg/kgBB dan Fluphenazine decanoate 1,3 mg/kgBB;2,5 mg/kg BB setiap hari. Serta pemberian Fluphenazine enanthate dosis 1 dan 2 mg/kgBB,Fluphenazine decanoate dosis 1 dan 2 setiap 1 minggu sekali. Menggunakan metode eksperimental.	Peningkatan dari efek pencegahan supresi setelah pengulangan pemberian FE dan FD merupakan hasil dari akumulasi obat dan absorpsi nya mencapai dosis yang stabil pada 10-15 hari.
Zekai Halici, <i>et al . Chronically Administered Risperidone Did Not Change the Number of Hepatocytes in Rats: A Stereological and Histopathological Study. Journal compilation 2007 Nordic Pharmacological Society Basic &amp; Clinical Pharmacology &amp; Toxicology.2007 ;102 : 426–432</i>	15 Tikus wistar jantan	Risperidone (0,5 dan 1 mg / kg) secara intraperitoneal diberikan dalam dosis sekali sehari selama 6 minggu. Setelah periode itu, tikus dibunuh dengan anestesi umum (thiopental natrium, 50 mg / kg). Organ hepar diambil dibuat dalam preparat dan diamati menggunakan mikroskop ekeltron. Menggunakan studi eksperimental.	Tidak ada kerusakan hepatosit yang signifikan pada tikus dengan pemberian risperidone maupun tikus kontrol.
Cristiane L, <i>et al. Chronic Treatment with Fluphenazine Alters Parameters of Oxidative Stress in Liver and Kidney of Rats. Basic &amp; Clinical Pharmacology &amp; Toxicology.2009;105:51-57</i>	36 Tikus wistar jantan	Tikus dibagi menjadi kontrol, difenil diselenide,fluphenazine dan fluphenazine ditambah difenil kelompok diselenide dengan sembilan binatang di masing-masing kelompok: Fluphenazine: 21 hari (25 mg / kg, im), dan (1 ml / kg minyak kedelai) diberikan tiga kali seminggu (sc); Diambil organ hepar dan ginjal dan dibuat substrat.	Penggunaan diphenyl diselenide dengan fluphenazine bisa melindungi hepar dari peroksidasi lipid dan memperbaiki superoxide dismutase dan katalase.

			Diukur kadar aktifitas $\delta$ -ALA-D , lipid peroksidase,SOD,katalase	
Jelena Zlatkovic, <i>et al.</i> <i>Chronic administration of fluoxetine or clozapine induces oxidative stress in rat liver: A histopathological study. European Journal of Pharmaceutical Sciences.</i> 2014 ;59:20-30	30 Tikus Wistar Jantan	Tikus diberikan dosis fluoxetine (15 mg / kg / hari) dan clozapine (20 mg / kg / hari). Tikus diterminasi dan diperiksa MDA, <i>glutation peroksidase</i> ,kadar NO dan histopatologi hepar.	Penggunaan obat fluoxetine di kedua hewan kronis-terisolasi dan kontrol mengakibatkan lebih atau kurang arsitektur hepar normal, clozapine pada kedua kelompok mengakibatkan nekrosis hepar. Data ini menunjukkan bahwa clozapine memiliki potensi tinggi untuk menginduksi toksisitas hepar daripada fluoxetine	

Perbedaan dari penelitian sebelumnya adalah penelitian ini meneliti efek obat antipsikotik Fluphenazine Decanoate terhadap kadar enzim katalase dan kerusakan histopatologi hepar. Sampel yang digunakan adalah 18 ekor tikus wistar jantan yang diberi Fluphenazine decanoate dosis 1 mg/kg BB dan 2 mg/kg BB.