

TERAPI CLOZAPINE PADA SKIZOFRENIA KATATONIK DENGAN KEHAMILAN: LAPORAN KASUS

SURYA PRADNYANA PUTRA¹, I MADE DARMA YASA², LUH NYOMAN ALIT
ARYANI³, NI KETUT PUTRI ARIANI⁴

¹Residen Psikiatri, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, ^{1,3,4}Departemen Psikiatri RSUP
Prof. Dr. IGNG Ngoerah, Fakultas Kedokteran

Universitas Udayana, ²Departemen Obstetri dan Ginekologi RSUP Prof. Dr. IGNG Ngoerah,
Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

e-mail: suryapradnyanaputra@gmail.com

ABSTRAK

Penggunaan clozapine pada ibu hamil dengan skizofrenia katatonik masih jarang dilaporkan dan menimbulkan kekhawatiran terkait keamanannya. Studi ini bertujuan untuk menggambarkan efektivitas dan keamanan penggunaan clozapine dosis rendah pada pasien ibu hamil dengan skizofrenia katatonik. Laporan kasus seorang wanita berusia 27 tahun dengan skizofrenia katatonik yang diberikan terapi clozapine dosis rendah (6,25 mg/hari) selama kehamilan trimester kedua hingga persalinan. Fokus utama adalah pada respons terhadap clozapine dan hasil kehamilan. Pemberian clozapine dosis rendah menghasilkan perbaikan yang signifikan dalam komunikasi pasien tanpa efek samping yang berarti. Meskipun dosisnya jauh di bawah dosis terapeutik umum, clozapine efektif dalam mengelola gejala katatonik. Bayi lahir melalui sectio caesaria pada usia kehamilan 39 minggu 5 hari dengan berat 3000 gram, panjang 48 cm, dan Apgar score 8-9, tanpa kelainan kongenital. Evaluasi satu bulan pasca persalinan tidak menunjukkan adanya komplikasi terkait penggunaan clozapine pada ibu dan bayi. Penggunaan clozapine dosis rendah pada kasus ini menunjukkan pendekatan yang menjanjikan dalam mengelola skizofrenia katatonik selama kehamilan, dengan hasil yang baik pada ibu dan bayi. Clozapine tampaknya efektif bahkan pada dosis yang sangat rendah, menawarkan keseimbangan antara manajemen gejala dan keamanan janin. Namun, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengonfirmasi profil keamanan jangka panjang dan efektivitas clozapine dosis rendah dalam populasi ini.

Kata kunci: Clozapine, kehamilan, skizofrenia katatonik, antipsikotik

ABSTRACT

The use of clozapine in pregnant women with catatonic schizophrenia is still rarely reported and raises concerns regarding its safety. This study aims to describe the effectiveness and safety of using low-dose clozapine in pregnant women with catatonic schizophrenia. Case report of a 27 year old woman with catatonic schizophrenia who was given low dose clozapine therapy (6.25 mg/day) during the second trimester of pregnancy until delivery. The primary focus is on response to clozapine and pregnancy outcomes. Administration of low doses of clozapine resulted in significant improvements in patient communication without significant side effects. Although the dose is well below the common therapeutic dose, clozapine is effective in managing the symptoms of catatonia. The baby was born via caesarean section at 39 weeks 5 days of gestation with a weight of 3000 grams, a length of 48 cm, and an Apgar score of 8-9, without congenital abnormalities. Evaluation one month after delivery did not show any complications related to the use of clozapine in the mother and baby. The use of low-dose clozapine in this case represents a promising approach in managing catatonic schizophrenia during pregnancy, with good outcomes in both mother and

baby. Clozapine appears to be effective even at very low doses, offering a balance between symptom management and fetal safety. However, further research is needed to confirm the long-term safety profile and effectiveness of low-dose clozapine in this population.

Key words: Clozapine, pregnancy, catatonic schizophrenia, antipsychotic

PENDAHULUAN

Sejak awal abad ke-20, katatonia dianggap terutama sebagai subtype skizofrenia. Pandangan ini pertama kali dikemukakan oleh Kraepelin dan Bleuler dan saat ini didukung baik dalam Manual Diagnostik dan Statistik Gangguan Mental, Edisi Keempat (DSM-IV) maupun Klasifikasi Statistik Internasional Penyakit dan Masalah Kesehatan Terkait Revisi ke-10 (ICD-10). Munculnya DSM-V telah menempatkan katatonia dalam kategorinya sendiri dengan skizofrenia sebagai penentu. Lebih lanjut, ada tiga jenis katatonia yang telah diklasifikasikan, termasuk katatonia akinetik, hiperkinetik, dan ganas (Kleinhaus *et al.*, 2012; Yildirim, Çetinay Aydın and Gümüşay Uğur, 2023).

Menurut DSM-5-TR, katatonia adalah sindrom neuropsikiatri dengan gangguan psikomotor yang signifikan, mulai dari imobilitas motorik hingga aktivitas motorik yang berlebihan. Untuk memenuhi kriteria katatonia, seseorang harus menunjukkan 3 dari 12 ciri yang berbeda: fleksibilitas lilin, pingsan, katalepsi, agitasi, mutisme, negativisme, postur, stereotip, tingkah laku, meringis, ekolalia, dan ekopraksia. Agitasi psikomotor yang parah, hipertermia, dan disfungsi otonom dianggap sebagai ciri ganas dan dapat berakibat fatal jika tidak diobati dengan tepat (American Psychiatric Association, 2013).

Katatonia menjadi lebih rumit karena kehamilan. Penggunaan obat-obatan psikotropika selama kehamilan dikaitkan dengan efek perkembangan saraf pada janin. Farmakoterapi yang digunakan selama trimester pertama sering kali meningkatkan risiko malformasi kongenital, dan yang digunakan selama trimester terakhir dapat meningkatkan risiko toksisitas obat atau efek putus obat. Mengenai penggunaan benzodiazepin selama kehamilan, diazepam dan klordiazepoksida dianggap lebih aman untuk digunakan selama kehamilan, meskipun tidak direkomendasikan, sementara alprazolam tidak dianggap sebagai pilihan yang aman. Literatur yang tersedia merekomendasikan bahwa benzodiazepin harus digunakan sebagai monoterapi pada dosis efektif terendah untuk durasi sesingkat mungkin, dan dosis harian harus dibagi menjadi dua atau tiga dosis untuk menghindari konsentrasi puncak yang tinggi (Gandhi *et al.*, 2023; Jain and Mitra, 2023).

Clozapine adalah antipsikotik atipikal dengan profil farmakologis yang unik, mengikat reseptor serotonergik, α -adrenergik, kolinergik dan histaminergik selain okupansi reseptor dopamin D2 yang relatif rendah dan afinitas yang lebih tinggi untuk reseptor D4. Saat ini obat ini dilisensikan untuk digunakan dalam psikosis yang resisten terhadap pengobatan. Clozapine untuk mengobati katatonia dapat memungkinkan pengobatan katatonia dan gangguan psikotik yang mendasarinya secara bersamaan dalam beberapa kasus. Karena katalepsi yang diinduksi antipsikotik pada hewan pengerat tampaknya dimediasi melalui antagonisme reseptor D2, jika kita menerima bahwa ini analog dengan katatonia yang diinduksi antipsikotik pada manusia, secara teori antagonisme D2 yang relatif lemah dari clozapine dibandingkan dengan antipsikotik lain dapat menguntungkan dalam mengobati katatonia. Tetapi penggunaan pada ibu hamil jarang dilaporkan (Saini *et al.*, 2024). Laporan kasus ini bertujuan untuk menggambarkan pasien ibu hamil dengan skizofrenia katatonik yang diberikan terapi clozapine.

METODE PENELITIAN

Jenis laporan kasus ini berbentuk deskriptif studi kasus yaitu suatu metode yang digunakan untuk menelaah permasalahan melalui suatu kasus yang terdiri dari unit tunggal. Studi kasus ini diteliti dalam suatu unit tunggal, namun dianalisis secara mendalam meliputi berbagai aspek yang cukup luas, serta penggunaan berbagai teknis secara integratif. Diberikan intervensi dan terapi sesuai tanda dan gejala yang ada pada pasien.

Pengambilan kasus telah dilakukan di RSUP Prof. Dr. IGNG Ngoerah dan dilakukan observasi sejak tanggal 7 Juli 2023 – 9 Agustus 2023.

Teknik pengambilan data dilakukan dengan pengumpulan data primer berupa observasi yaitu pengumpulan data melalui suatu pengamatan menggunakan panca indra, serta wawancara psikiatri untuk mendapatkan keluhan dari pasien serta tanda dan gejala psikiatri. Wawancara juga dilakukan pada adik pasien untuk mendapatkan informasi mengenai riwayat penyakit terdahulu serta perjalanan penyakit pasien. Data sekunder diperoleh dari dokumentasi atau catatan medik, untuk melengkapi data yang ada hubungannya dengan masalah yang ditemukan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Laporan Kasus

Seorang perempuan, 27 tahun, tidak bekerja, menikah, islam, suku jawa, alamat Denpasar. Pasien dikonsulkan ke bagian psikiatri RSUP Prof. Dr. IGNG Ngoerah oleh bagian Obstetri melalui poliklinik dengan diagnosa G3P1102 39 minggu 5 hari T/H , PBB: 2917gram. Rencana Sectio Caesaria Elektif di usia 39-40 minggu. Pasien diwawancara posisi duduk, ditemani adik perempuannya. Pasien tampak cukup rapi dan bersih. Roman wajah tampak seperti bingung, tidak nyaman namun kurang berekspresi. Ketika diajak bicara pasien mau menatap pemeriksa lalu teralihkan, tidak menjawab sama sekali pertanyaan dari pemeriksa.

Heteroanamnesis didapatkan dari adik pasien. Pasien dikatakan menikah sejak tahun 2017, lalu menetap di Lombok bersama suaminya. Pasien memiliki anak pertama tahun 2018, anak kedua Januari 2021. Pasien dikatakan mulai ada perubahan perilaku, jarang mengurus anak kedua sejak berusia 5 bulan. Pasien dikatakan sedang ada masalah dengan suami yang dikatakan selingkuh, suami juga meminjam uang yang melibatkan pasien hingga selalu ditagih orang. Sejak bulan Februari 2023, pasien dan anak kedua dipulangkan oleh suaminya ke Bali. Perut pasien tampak besar, setelah diperiksakan, pasien hamil 14 minggu. Karena ada perubahan perilaku seperti hanya diam dan mempertahankan posisi tubuh tertentu dalam waktu yang lama, pasien disarankan berobat ke Psikiater di RS Balimed, rutin minum obat Clozapine 6,25 miligram tiap 24 jam intraoral. Semenjak minum obat pasien tampak bisa mengerti jika diajak berkomunikasi namun masih belum banyak bicara dan lebih banyak komunikasi nonverbal. Makan bisa sendiri namun harus diambikan. Mandi dibantu oleh adik atau ibunya. Tidur dikatakan baik, sejak pukul 22.00 hingga terbangun di pagi hari. Menurut keluarga pasien adalah pribadi yang memang sedikit bicara sejak sebelum menikah dan hanya memendam sendiri jika ada masalah. Pasien juga merupakan seorang yang jarang bergaul dan lebih banyak diam dirumah sebelumnya.

Dari status psikiatri didapatkan, kesan umum penampilan tidak wajar, kontak visual dan verbal kurang, kesadaran jernih, mood belum dapat dievaluasi dengan afek tumpul dan tidak ada kesesuaian antara mood dan afek, proses pikir disimpulkan nonlogis nonrealis dengan arus pikiran mutisme. Pada persepsi tidak ditemukan adanya halusinasi auditorik dan visual. Pada dorongan instingtual, pasien mengalami hipobulia sedangkan tidak ditemukan adanya insomnia dan raptus. Pasien tampak tenang selama dilakukan pemeriksaan.

Pasien didiagnosa dengan Skizofrenia Katatonik dan mendapat pengobatan farmakologi dengan Clozapine 6,25 miligram tiap 24 jam intraoral. Selama dalam perawatan juga dilakukan psikoterapi suportif dan psikoedukasi pada pasien dan keluarga yang mendampingi.

Dilakukan tindakan Sectio Caesaria dan pemasangan IUD pada tanggal 7 Juli 2023 pukul 12.45 WITA, lahir seorang bayi perempuan dengan berat badan 3000 gram, panjang badan 48cm, Lingkar kepala 32cm, Lingkar dada, 33cm, Apgar Score 8-9, tanpa kelainan kongenital. tangis kuat, instabilitas suhu tidak ada, Sesak nafas tidak ada, minum baik, pada pemeriksaan fisik didapatkan Nadi 137kali/menit, Nafas 42kali/permenit, Suhu 36,8° Celcius, Saturasi Oksigen 98% dengan udara ruangan. Pada pemeriksaan status general, kepala normocephalic, tidak ditemukan cephal hematoma dan ubun-ubun besar datar, mata tidak pucat dan tidak cowong, palatum intak, thoraks simetris, tidak ada retraksi, Suara jantung normal regular dan tidak didapatkan suara murmur, Paru-paru bronkovesikuler dan tidak ada wheezing, Abdomen bising usus normal, tidak ada distensi serta tali pusat segar, Ekstremitas akral hangat, CRT <3 detik, Anus ada. Bayi didiagnosa dengan Bayi Cukup Bulan sesuai masa kehamilan, Vigourous Baby. Diberikan terapi nutrisi cairan 60ml/kg/hari dan perawatan tali pusat. Pasien pulang sembuh pada tanggal 9 Juli 2023. Saat kontrol poliklinik kebidanan RSUP Prof. Dr. IGNG Ngoerah pada tanggal 9 Agustus 2023 tidak didapatkan keluhan berat pada ibu dan bayi.

Tabel 1. Kategori Antipsikotik FDA

| Drug | Pregnancy Category | AAP Rating | Lactation Risk Category |
|------------------------------|--------------------|---------------------|-------------------------|
| Antipsychotics | | | |
| Anipiprazole (Abilify) | C | NA | L3 |
| Chlorpromazine (Thorazine)‡ | C | Unknown, of concern | L3 |
| Clozapine (Clozaril) | B | Unknown, of concern | L3 |
| Fluphenazine (Prolixin)‡ | C | NA | L3 |
| Haloperidol (Haldol) | C | Unknown, of concern | L2 |
| Loxapine (Loxitane) | C | NA | L4 |
| Olanzapine (Zyprexa) | C | NA | L2 |
| Perphenazine (Trilafon)‡ | C | Unknown, of concern | NA |
| Pimozide (Orap) | C | NA | L4 |
| Quetiapine (Seroquel) | C | Unknown, of concern | L4 |
| Risperidone (Risperdal) | C | NA | L3 |
| Thionidazine (Mellaril)‡ | C | NA | L4 |
| Thiothixene (Navane) | C | NA | L4 |
| Trifluoperazine (Stelazine)‡ | C | Unknown, of concern | NA |
| Ziprasidone (Geodon) | C | Unknown, of concern | L4 |

AAP = American Academy of Pediatrics, FDA = U.S. Food and Drug Administration, NA = not applicable.

*—The FDA classifies drug safety using the following categories: A = controlled studies show no risk; B = no evidence of risk in humans; C = risk cannot be ruled out; D = positive evidence of risk; X = contraindicated in pregnancy.

†— Lactation risk categories are as follows: L1 = safest; L2 = safer; L3 = moderately safe; L4 = possibly hazardous; L5 = contraindicated.

‡— Brand name no longer available in the United States.

Adapted with permission from the American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin no. 87. Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol.* 2007;110(5):1180–1182.

Pembahasan

Pada laporan kasus ini digambarkan ibu hamil dengan skizofrenia katatonik yang diterapi menggunakan clozapine dosis rendah pada trimester kedua. Clozapine adalah agen antipsikotik generasi kedua, secara kimiawi merupakan di-benzodiazepine, yang disetujui untuk pengobatan

skizofrenia yang resistan terhadap pengobatan dan pengurangan risiko perilaku bunuh diri berulang pada skizofrenia atau gangguan skizoafektif. Obat ini juga digunakan di luar label untuk mengurangi keinginan pada pasien dengan komorbiditas gangguan penggunaan zat (SUD). Clozapine bekerja sebagai antagonis reseptor serotonin 5HT₂, dopamin D₂, α 1-adrenergik, muskarinik dan histamin H₁ dan menyebabkan efek ekstrapiramidal yang relatif sedikit. Tidak seperti beberapa antipsikotik generasi pertama dan kedua, obat ini tidak menyebabkan peningkatan berkelanjutan pada kadar prolaktin serum dan tidak memengaruhi kadar hormon lain secara memadai untuk menghambat kesuburan (Stahl, 2013).

Tinjauan sistematis terkini tentang keamanan clozapine selama kehamilan dan menyusui menemukan data yang sangat terbatas tentang topik tersebut. Heterogenitas studi dan hasil klinis berdasarkan dosis harian clozapine yang berbeda, waktu paparan yang berbeda selama kehamilan dan menyusui, dan penggunaan obat-obatan bersamaan dalam beberapa kasus menyisakan banyak pertanyaan yang belum terjawab. Telah dikemukakan bahwa akumulasi clozapine dalam serum janin dapat dikaitkan dengan peningkatan tingkat komplikasi neonatal (Mehta and Van Lieshout, 2017).

Laporan kasus sebelumnya oleh Imaz dkk melaporkan 4 pasien ibu hamil yang menggunakan clozapine. Dalam laporan tersebut, peneliti menyajikan empat kasus pengobatan clozapine selama kehamilan dengan fokus pada farmakokinetik clozapine dan hasil maternal dan neonatal. Penularan clozapine melalui plasenta bersifat parsial pada keempat kasus dan nilai waktu paruh rata-rata (SD) clozapine pada neonatus yang terpapar dalam kandungan adalah 92 (18) jam. Laporan ini menunjukkan bahwa penularan clozapine/norclozapine melalui plasenta bersifat parsial selama persalinan (Luisa Imaz *et al.*, 2018).

Sebuah tinjauan terhadap 860 catatan medis, dengan 42 studi memenuhi kriteria inklusi, mengungkapkan data yang terbatas namun signifikan mengenai paparan clozapine perinatal. Meskipun menunjukkan adanya perpindahan plasenta parsial, bukti saat ini tidak mengindikasikan bahwa clozapine bersifat teratogenik, meningkatkan risiko keguguran, aborsi, gangguan janin, komplikasi persalinan, atau kelahiran prematur. Sementara informasi tentang paparan clozapine melalui ASI masih terbatas, sifat kimianya menunjukkan kemungkinan masuknya clozapine ke dalam ASI. Dalam mempertimbangkan penggunaan clozapine selama kehamilan dan menyusui versus beralih ke antipsikotik lain, penyedia layanan kesehatan harus mempertimbangkan tingkat keparahan penyakit dan riwayat pengobatan, sambil menyadari keterbatasan data keamanan yang tersedia. Kelangkaan studi tentang penggunaan clozapine perinatal menekankan perlunya pertimbangan cermat dan pengambilan keputusan yang diindividualisasi dalam mengelola skizofrenia selama kehamilan dan periode pasca melahirkan (Beex-Oosterhuis *et al.*, 2021).

Penelitian laporan kasus ini memiliki beberapa keterbatasan yang perlu dipertimbangkan. Pertama, sebagai studi kasus tunggal, temuan ini tidak dapat digeneralisasikan ke populasi yang lebih luas. Kedua, tidak adanya kelompok kontrol membatasi kemampuan untuk membandingkan efektivitas clozapine dengan pengobatan lain. Ketiga, periode follow-up yang relatif singkat mungkin tidak cukup untuk menilai efek jangka panjang dari penggunaan clozapine selama kehamilan. Selain itu, faktor-faktor lain seperti dukungan sosial dan intervensi non-farmakologis yang mungkin mempengaruhi hasil tidak dapat sepenuhnya dikontrol. Terakhir, potensi bias dalam pelaporan dan interpretasi data oleh peneliti tunggal juga perlu dipertimbangkan.

KESIMPULAN

Penggunaan Clozapine dosis rendah (6,25 mg/hari) pada pasien skizofrenia katatonik selama kehamilan dalam kasus ini menunjukkan pendekatan yang hati-hati namun efektif. Meskipun dosisnya jauh di bawah dosis terapeutik umum, terlihat adanya perbaikan dalam komunikasi pasien tanpa efek samping yang signifikan pada janin. Bayi lahir sehat dengan berat normal dan APGAR Score yang baik, tanpa kelainan kongenital yang terdeteksi. Strategi ini berhasil menyeimbangkan manajemen gejala psikiatri dengan keamanan janin, dan tidak ada keluhan berat yang dilaporkan pada ibu dan bayi satu bulan pasca persalinan.

DAFTAR PUSTAKA

- American Psychiatric Association (2013) 'Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5', in. Washington, D.C.: American Psychiatric Association.
- Beex-Oosterhuis, M.M. *et al.* (2021) 'Clozapine Treatment During Pregnancy and the Postpartum Period: A Systematic Literature Review', *The Journal of Clinical Psychiatry*, 83(1), p. 38713. Available at: <https://doi.org/10.4088/JCP.21R13952>.
- Gandhi, K. *et al.* (2023) 'Catatonia, Pregnancy, and Electroconvulsive Therapy (ECT)', *Case Reports in Psychiatry*, 2023. Available at: <https://doi.org/10.1155/2023/9601642>.
- Jain, A. and Mitra, P. (2023) 'Catatonic Schizophrenia', *StatPearls*.
- Kleinhaus, K. *et al.* (2012) 'Catatonic Schizophrenia: A Cohort Prospective Study', *Schizophrenia Bulletin*, 38(2), pp. 331–337. Available at: <https://doi.org/10.1093/SCHBUL/SBQ087>.
- Luisa Imaz, M. *et al.* (2018) 'Clozapine Use During Pregnancy and Lactation: A Case-Series Report', *Frontiers in Pharmacology*, 9(MAR), p. 264. Available at: <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2018.00264>.
- Mehta, T.M. and Van Lieshout, R.J. (2017) 'A review of the safety of clozapine during pregnancy and lactation', *Archives of Women's Mental Health*, 20(1), pp. 1–9. Available at: <https://doi.org/10.1007/S00737-016-0670-0/METRICS>.
- Saini, A. *et al.* (2024) 'Clozapine as a treatment for catatonia: A systematic review', *Schizophrenia Research*, 263, pp. 275–281. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.SCHRES.2022.09.021>.
- Stahl, S. (2013) *Psychosis and Schizophrenia*. 4th edn. Cambridge: In Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Application.
- Yildirim, Y.E., Çetinay Aydin, P. and Gümüşay Uğur, M. (2023) 'The Course Patterns and Diagnostic Shifts of Patients With Schizoaffective Disorder: A Retrospective Cohort Study', *Journal of Nervous and Mental Disease*, 211(10), pp. 759–763. Available at: <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000001694>.