

**KARYA AKHIR**

**EFIKASI JINTAN HITAM (*Nigellae sativa*)  
TERHADAP PERBAIKAN KADAR INTERLEUKIN-6 DAN GEJALA KLINIS  
PASIEN SKIZOFRENIA**

***EFFICACY OF BLACK SEED (*Nigella sativa*)  
IN IMPROVING CLINICAL SYMPTOMS AND INTERLEUKIN-6 LEVELS  
SCHIZOPHRENIC PATIENTS***

**SRI PURWATININGSIH  
C065171005**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-I  
PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JIWA  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**EFIKASI JINTAN HITAM (*Nigellae sativa*)  
TERHADAP PERBAIKAN KADAR INTERLEUKIN-6 DAN GEJALA KLINIS  
PASIEN SKIZOFRENIA**

**KARYA AKHIR**

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai gelar Spesialis

**Program Studi  
Ilmu Kedokteran Jiwa**

Disusun dan Diajukan oleh :

**SRI PURWATININGSIH**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-I  
PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JIWA  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**KARYA AKHIR**  
**EFIKASI JINTAN HITAM (*Nigellae sativa*)**  
**TERHADAP PERBAIKAN GEJALA KLINIS DAN KADAR INTERLEUKIN-6**  
**PASIEEN SKIZOFRENIA**

Disusun dan diajukan oleh:

**SRI PURWATININGSIH**  
Nomor Pokok: C065171005

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Kedokteran Jiwa Fakultas  
Kedokteran Universitas Hasanuddin  
Pada tanggal 28 September 2021  
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing Utama,



**Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ**  
NIP 1970011 200112 2001

Pembimbing Pendamping



**Dr. dr. Sonny T Lisal, Sp.KJ**  
NIP 19670616 199503 1001

Ketua Program Studi



**Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ**  
NIP. 1970011 200112 2001

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin



**Prof. dr. Budu, PhD, Sp.M(K)K.M. Med. Ed**  
NIP. 1966123 199503 1009

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Sri Purwatiningsih

NIM : C 065171005

Program Studi : Ilmu Kedokteran Jiwa

Jenjang : S2

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis yang saya susun yang berjudul : "Efikasi Jintan Hitam (*Nigellae sativa*) terhadap Perbaikan Gejala Klinis dan Kadar Interleukin-6 Pasien Skizofrenia", adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 28 September 2021

Yang menyatakan,



Sri Purwatiningsih

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kita panjatkan kepada Allah Subhanahu Wa Ta'ala atas limpahan nikmat, berkah, dan rahmat-Nya sehingga dapat menyelesaikan tesis yang berjudul "Efikasi Jintan Hitam (*Nigellae sativa*) terhadap Perbaikan Gejala Klinis dan Kadar Interleukin-6 Pasien Skizofrenia" sebagai salah satu persyaratan dalam Ujian Akhir Nasional / National Board Examination (NBE) dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kedokteran Jiwa.

Pada penyusunan tesis ini, tentunya saya mengalami beberapa kendala, hambatan, tantangan, serta kesulitan namun karena adanya bimbingan dan dukungan dari berbagai pihak sehingga akhirnya tesis ini dapat terselesaikan dengan baik.

Pada kesempatan ini pula saya ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Ibu Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc dan Bapak dr. Kristian Liaury, Ph.D, Sp.KJ atas kesediaan dan kesempatannya sebagai Penguji Tesis ini.
2. Ibu Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ sebagai Pembimbing utama sekaligus sebagai Kepala Program Studi dan Dosen Pembimbing Akademik serta Bapak Dr. dr. Sonny T Lisal Sp.KJ sebagai Pembimbing anggota sekaligus Kepala Departemen Psikiatri FK- UNHAS, serta Bapak Dr.dr. Burhanuddin Bahar, MS sebagai Pembimbing Statistik yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga tanpa kenal lelah dalam memberikan bimbingan kepada saya dalam proses penyusunan tesis ini.

3. Guru besar di bagian Ilmu Kedokteran Jiwa, Bapak Prof. dr. Andi Jayalangkara Tanra, Ph.D, Sp.KJ(K), yang bijaksana dan selalu menjadi panutan senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada saya dalam berbagai kegiatan selama masa pendidikan. Terima kasih untuk semua ajaran, bimbingan, nasehat dan dukungan yang diberikan sehingga mendorong saya untuk menyempurnakan tesis ini.
4. Seluruh supervisor, staf dosen dan staf administrasi Psikiatri FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan motivasi kepada saya selama pendidikan.
5. Teman-teman semasa residen, dr. Lilik Haryani, Sp.KJ, dr. Musta'ina, dr.Devina dan dr.Aulya Fadillah Lompi, yang bersama-sama selama pendidikan memberikan selalu semangat dan dukungan.
6. Senior saya dr. Anisa ramli M.Kes, Sp.KJ yang memberikan dukungan dan saran-saran, semangat dan doa-doa yang terbaik untuk saya dalam menjalani pendidikan.
7. Teman-teman angkatan juli 2017, juga yang dari awal hingga sampai saat ini bersama-sama selama pendidikan sebagai tempat saya belajar dan memberikan semangat.
8. Teman-teman Residen Psikiatri yang telah memberikan dukungan dan bantuan selama masa pendidikan.
9. Kedua orang tua ayahanda Drs. Sunarso dan, Ibunda Sumiyatun, kedua adik saya drg. Siti Fathonah dan Hetty Nurul Hidayati, serta keponakan yang selalu saya rindukan atas kasih sayang, dukungan, dan terutama doa yang senantiasa diberikan sehingga bisa melewati masa pendidikan ini.

10. Seluruh responden penelitian yang telah turut dalam penelitian ini. Pihak RSP Unhas, RSKD Prov Sulawesi Selatan dan Residen atas bantuannya selama masa penelitian.

11. Pihak-pihak yang tidak dapat saya sebutkan namanya satu persatu, yang telah memberikan bantuan dalam berbagai hal.

Saya menyadari sepenuhnya bahwa penyusunan tesis ini masih jauh dari kesempurnaan. Semoga tesis yang telah saya susun ini yang diajukan dalam Ujian Akhir Nasional / National Board Examination (NBE) mendapatkan penilaian, kritik, dan saran yang membangun untuk perbaikan tesis ini selanjutnya.

Makassar, 28 September 2021

Sri Purwatiningsih

## ABSTRAK

**Sri Purwatiningsih**, Efikasi Jintan Hitam (*Nigellae sativa*) terhadap Perbaikan Gejala Klinis dan Kadar Interleukin-6 Pasien Skizofrenia (*dibimbing oleh Saidah Syamsuddin, Sonny T. Lisal dan Burhanuddin Bahar*)

**Tujuan:** Skizofrenia dengan prevalensi global 0,33 - 0,75% dan salah satu dari 15 penyebab kecacatan teratas. Etiologi yang mendasari penyakit ini masih kontroversial. Salah satu penyebabnya adalah Model Inflamasi Vulnerabilitas-Stres-Schizophrenia yang mengakibatkan gejala klinis skizofrenia terlihat pada peningkatan sitokin proinflamasi, salah satunya Interleukin-6. Diharapkan melalui efek antiinflamasi dan antioksidan terapi adjuvan jintan hitam atau *Nigellae sativa* (NS) dapat memperbaiki gejala klinis skizofrenia dan menurunkan kadar interleukin-6 serum sebagai penanda efektivitas terapi.

**Metode:** Penelitian ini dilakukan pada 22 pasien skizofrenia rawat inap di RSKD Provinsi Sulawesi Selatan yang berusia 20-45 tahun dan mendapatkan terapi risperidone. Pasien dibagi menjadi 2 kelompok yaitu 12 orang kelompok kontrol dan 10 orang kelompok perlakuan terapi adjuvan jintan hitam 1000 mg perhari selama 4 minggu. Setiap kelompok dilakukan pengukuran pre dan post gejala klinis skizofrenia dengan *Positive and Negative Symptom of Schizophrenia* (PANSS) dan kadar interleukin-6 serum. Juga mengukur kadar interleukin-6 serum pada 14 orang sehat. Menilai efek samping ajuvan NS dengan mengukur pre dan post enzim fungsi hati SGOT dan SGPT.

**Hasil:** Kadar interleukin-6 serum pasien skizofrenia lebih tinggi dibandingkan kontrol sehat. Pemberian ajuvan NS 1000 mg selama 4 minggu secara signifikan  $p < 0.001$  memperbaiki Nilai PANSS, menurunkan laju peningkatan kadar interleukin-6 serum dan tidak memberikan perubahan bermakna pada nilai SGOT dan SGPT.

**Kesimpulan:** Penelitian ini menyarankan pemberian *Nigella sativa* sebagai terapi adjuvan untuk memperbaiki gejala klinis skizofrenia lebih cepat dibandingkan kontrol dan cukup aman bagi fungsi hati.

**Kata Kunci:** skizofrenia, PANSS, interleukin-6, *Nigella sativa*, fungsi hati



## ABSTRACT

**Sri Purwatiningsih**, Black Seed Efficacy (*Nigella sativa*) In Improving Clinical Symptoms and Interleukin-6 Levels Schizophrenic Patients Skizofrenia (*Guided by Saidah Syamsuddin, Sonny T. Lisal dan Burhanuddin Bahar*)

**Aim:** Schizophrenia with a global prevalence of 0.33 - 0.75% and one of the top 15 causes of disability. The etiology underlying this disease is still controversial. One of the causes is the Vulnerability-Stress-Schizophrenia Inflammatory Model which shows an increase in proinflammatory cytokines, one of which is Interleukin-6 (IL-6). It is hoped that through the adjuvant anti-inflammatory effect of black seed or *Nigellae sativa* (NS) can improve the clinical symptoms of schizophrenia and reduce levels of Serum interleukin-6 as a marker of therapeutic efficacy. As well as observing the effect of treatment on liver function.

**Method:** The present study was conducted 22 schizophrenic patients hospitalized at the psychiatric hospital (*Rumah Sakit Khusus Daerah*) of South Sulawesi aged 20-45 years and received risperidone 4 mg/day therapy. Patients were divided into 2 groups, the control and treatment groups received *Nigella sativa* 1000 mg/d for 4 weeks. Each group was measured for baseline and week 4 clinical symptoms of schizophrenia with Positive and Negative Symptom of Schizophrenia (PANSS) and serum interleukin-6 levels. Also measured serum interleukin-6 levels in 14 healthy people. Assessing side effects of adjuvant NS by measuring liver function enzymes Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT) and Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT).

**Results:** Serum interleukin-6 levels of schizophrenic patients were higher than healthy controls. Administration of adjuvant NS 1000 mg for 4 weeks significantly  $p < 0.001$  improved PANSS value, decreased serum interleukin-6 levels 2.5 times faster in the treatment group and did not give a significant change in SGOT and SGPT values.

**Conclusion:** This study suggests that *Nigella sativa* may consider as an adjuvant therapy to improve clinical symptoms of schizophrenia, reduce levels of Interleukin-6 and is safe for liver function.

**Keywords:** *schizophrenia, PANSS, interleukin-6, Nigella sativa, liver function*

## DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN PERSETUJUAN .....	i
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.4 Hipotesis Penelitian .....	4
1.5 Manfaat Penelitian .....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1 Skizofrenia .....	6
2.1.1 Inflamasi pada skizofrenia .....	19
2.1.2 Pengobatan anti-inflamasi di Skizofrenia .....	22
2.1.3 Peran Sitokin Pada Pasien Skizofrenia .....	23
2.1.4 Kadar Sitokin dan PANSS .....	27
2.1.5 Perubahan Sitokin Setelah Pengobatan Antipsikotik.....	28
2.1.6 Diagnosis Dini skizofrenia.....	28
2.2 Interleukin 6 .....	29
2.3 Nigella Sativa .....	32
2.3.1 Efek Nigella Sativa Terhadap Penurunan Sitokin .....	33
2.3.2 Efektivitas N. sativa pada Pengobatan lainnya.....	35
2.3.3 Efek samping N. Sativa .....	36
<b>BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP</b>	
3.1 Kerangka Teori .....	38
3.2 Kerangka Konsep .....	39
<b>BAB IV METODE PENELITIAN</b>	
4.1 Desain Penelitian .....	40
4.2 Waktu dan Lokasi Penelitian .....	40
4.2.1 Waktu Penelitian .....	40

4.2.2 Lokasi Penelitian .....	40
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian .....	40
4.3.1 Populasi dan Sampel .....	40
4.3.2 Perkiraan Besar Sampel .....	40
4.3.3 Cara Pengambilan Sampel .....	41
4.4 Kriteria Seleksi .....	42
4.5 Jenis Data dan Instrumen Penelitian.....	42
4.5.1 Jenis Data .....	42
4.5.2 Instrumen Penelitian .....	42
4.6 Manajemen Penelitian .....	42
4.7 Identifikasi Variabel .....	47
4.8 Etik Penelitian.....	47
4.9 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif .....	48
4.10 Alur Penelitian .....	49
<b>BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	
5.1 Hasil Penelitian .....	50
5.1.1 Perbandingan <i>Nilai Positive and Negative Symptoms</i> <i>Scale (PANSS)</i> .....	51
5.1.2 Perbandingan dimensi Nilai PANSS.....	53
5.1.3 Perbandingan kadar Interleukin-6 Serum darah .....	54
5.1.4 Hasil Pemeriksaan Tes Fungsi Hati .....	56
5.2 Pembahasan .....	57
<b>BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
6.1 Kesimpulan .....	66
6.2 Keterbatasan Penelitian.....	67
6.3 Saran .....	67
DAFTAR PUSTAKA .....	68
LAMPIRAN .....	74

## DAFTAR TABEL

		Halaman
Tabel 0	Resiko Genetik pada Skizofrenia .....	11
Tabel 1	Rangkuman Abnormalitas Mikroglia yang Diamati pada gangguan Psikiatri .....	22
Tabel 4	Karakteristik Sosiodemografik berdasarkan Frekuensi ...	33
Tabel 5	Perbandingan Nilai Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS) Minggu-1 dan Minggu-4 .....	52
Tabel 6	Perbandingan dimensi Nilai PANSS (N=22) .....	53
Tabel 7	Persentase laju perubahan Nilai PANSS (N=22) .....	54
Tabel 8	Perbandingan Kadar Interleukin-6 .....	54
Tabel 9	Persentase laju Perubahan Kadar Interleukin-6 Serum	56
Tabel 10	Korelasi antara Kadar Interleukin-6 Serum dengan Nilai PANSS (N=22) .....	56
Tabel 11	Perbandingan Kategori Hasil Pemeriksaan Tes Fungsi Hati Subjek Perlakuan.....	57
Tabel 12	Perbandingan Rerata Hasil Pemeriksaan Tes Fungsi Hati Kelompok Perlakuan Minggu-1 dan Minggu-4 .....	57

## DAFTAR GRAFIK

	Halaman
Grafik 1 Perbandingan Nilai PANSS pada kelompok Perlakuan dan Kontrol minggu 1 dan minggu 4 .....	52
Grafik 2 Perbandingan Rerata Kadar Interleukin-6 pada kelompok sehat, Perlakuan, dan Kontrol pada minggu-1 dan minggu-4 .....	55

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 <i>The Positive And Negative Syndrome (PANSS)</i> .....	74
Lampiran 2 Izin Penelitian .....	76
Lampiran 3 Rekomendasi Persetujuan Etik .....	77
Lampiran 4 Formulir Adverse Event .....	78
Lampiran 5 Dokumentasi Penelitian .....	79

## DAFTAR SINGKATAN

<b>BMI</b>	<i>Body Mass Index</i>
<b>CHR</b>	<i>Clinical High Risk</i>
<b>COX-2</b>	<i>cyclooxygenase-2</i>
<b>CRP</b>	C - Reactive Protein
<b>CSF</b>	Cerebro Spinal Fluid
<b>CYP</b>	sitokrom P450
<b>DA</b>	Dopamin
<b>DSM V</b>	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders V</i>
<b>ELISA</b>	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
<b>FEDN</b>	<i>First-Episode And Drug-Naive</i>
<b>FEP</b>	<i>First Episode Psychosis</i>
<b>GSH</b>	Glutathione
<b>IDO</b>	Indoleamine-pyrrole 2,3-dioxygenase
<b>IFN <math>\gamma</math></b>	interferon $\gamma$
<b>IL-6</b>	Interleukine 6
<b>IMT</b>	Indeks Massa Tubuh
<b>LPS</b>	Lipopolisakarida
<b>MS</b>	<i>Multiple sclerosis</i>
<b>NO</b>	Nitrat Oksida
<b>nNOS</b>	Nitrat Oksida Sintase
<b>NF-<math>\kappa</math>B</b>	Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B Cells
<b>NMDA</b>	N Metil D Aspartat
<b>NS</b>	<i>Nigellae sativa</i>
<b>NSAID</b>	Anti-Inflamasi Non-Steroid
<b>PGE</b>	<i>Prostaglandin E</i>
<b>SANS</b>	<i>The Scale for the Assessment of Negative Symptoms</i>
<b>SSP</b>	sistem saraf pusat
<b>ROS</b>	<i>Reactive Oxygen Species</i>
<b>TQ</b>	<i>Thymoquinone</i>
<b>TGF- <math>\beta</math></b>	<i>Transforming Growth Factor-<math>\beta</math></i>
<b>TNF <math>\alpha</math></b>	Tumor Necrosis Factor $\alpha$
<b>TRYCATs</b>	<i>tryptophan catabolites</i>

**KAN** Komite Akreditasi Nasional  
**ISO** *The International Organization For Standardization*  
**GMP** *Good Manufacturing Practices*  
**PANSS** *Positive and Negative Syndrome Scale*



# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Skizofrenia dapat dipahami sebagai gangguan perkembangan saraf dengan onset biasanya pada masa dewasa awal. (Upthegrove and Khandaker, 2020) Sindrom multidimensi kompleks yang ditandai oleh gejala positif (misalnya delusi, halusinasi), gejala negatif (misalnya gangguan motivasi), disregulasi afektif (misalnya depresi, mania atau kecemasan) dan perubahan kognitif. (Stojanovic et al., 2014) Skizofrenia merupakan kelainan multisistem dengan prevalensi global 0,33 - 0,75% dan salah satu dari 15 penyebab kecacatan teratas. Etiologi yang mendasari penyakit ini masih kontroversial dan tidak sepenuhnya dipahami. Peningkatan aktivitas berbasis dopamin, bersama dengan penurunan pensinyalan glutamatergik, adalah hipotesis etiologi utama. (Momtazmanesh et al., 2019) Penelitian biologi tentang patogenesis skizofrenia telah difokuskan terhadap struktur otak, fungsi dan kelainan neurotransmitter. Namun, ada juga akibat hubungan antara gen dan lingkungan (GxE) dengan peningkatan risiko. Faktor lingkungan penting termasuk trauma masa kecil, gangguan sosial dan ekonomi, status minoritas dan peristiwa kehidupan yang penuh tekanan. (Upthegrove and Khandaker, 2020) Penyebab lainnya adalah inflamasi, salah satu studi meta-Analisis menunjukkan empat puluh pasien rawat inap dengan relaps akut dan episode pertama psikosis menunjukkan peningkatan sitokin proinflamasi yaitu Interleukin (IL) -1, IL-6, dan *Transforming Growth Factor-β* (TGF- β) dan dinormalkan dengan pengobatan antipsikotik. (Miller et al., 2011) Selain itu, peningkatan kadar IL-6 di masa kanak beberapa

tahun sebelum onset psikosis dikaitkan dengan gejala psikotik di awal masa dewasa.(Upthegrove and Khandaker, 2020)

Aktivasi abnormal sistem imunitas selama bertahun-tahun telah dikaitkan dengan skizofrenia. Inflamasi mungkin memainkan peran dalam patogenesis psikosis, berdasarkan adanya anomali imunologi pada skizofrenia melalui respons imun bawaan dan didapat, dan akibat peningkatan sitokin spesifik dan mediator inflamasi seperti IL-6 dan CRP. (Stojanovic et al., 2014) Kadar zat proinflamasi yang tinggi seperti sitokin terdapat dalam darah dan cairan serebrospinal pasien skizofrenia. Lebih lanjut hipotesis inflamasi berasal dari manfaat terapi obat anti-inflamasi. Metaanalisa telah menunjukkan efek menguntungkan dari celecoxib dan aspirin pada skizofrenia. Selain itu, efek antiinflamasi dan imunomodulator antipsikotik sudah dikenal sejak lama. (Müller et al., 2015) Ada semakin banyak bukti tentang implikasi klinis sitokin di skizofrenia. Mengingat minimnya biomarker prediktor dari respons pengobatan di psikosis, salah satu aplikasi yang disarankan menggunakan sitokin untuk memprediksi respons pengobatan. Selanjutnya hubungan antar tingkat sitokin dan respon terhadap pengobatan dapat mendukung hipotesis sitokin mungkin berperan dalam patogenesis skizofrenia. (Momtazmanesh et al., 2019)

*Nigella sativa* (biji hitam atau jintan hitam), merupakan tanaman tahunan dengan banyak sifat farmakologis. Penggunaan Biji dan minyak *Nigella sativa* (NS) dalam pengobatan tradisional digunakan lebih dari 2000 tahun (Tavakkoli et al., 2017). NS memiliki komponen aktif yang paling penting, yaitu *Thymoquinone* (TQ).(Ahmad et al., 2013) Pada bidang neuropsikiatri memperlihatkan NS memodulasi mood, ansietas dan kognisi pada laki-laki muda

sehat (Shahdaat *et al.*, 2014). NS mencegah perilaku depresi pada tikus yang diinduksi LPS. (Hosseini, Zakeri and Khoshdast, 2012)

NS bersifat neuroprotektif (Cobourne-duval *et al.*, 2018), nefroprotektif (Yazdi *et al.*, 2018), dan hepatoprotektif (Adam *et al.*, 2016) pada beberapa studi hewan coba. Pada studi empat puluh lansia NS dapat meningkatkan memori, perhatian dan kognisi. (Sayeed *et al.*, 2013) Menurut salah satu penelitian TQ mengurangi akumulasi neutrofil, menunjukkan bahwa menghambat Polimorfonuklear fungsi in vitro dan in vivo. Selain itu, dapat menghambat sitokin inflamasi seperti IL- 1 dan IL- 6 juga faktor transkripsi. TQ mengerahkan sifat anti-inflamasi dengan menghambat produksinya.(Ahmad *et al.*, 2013)

Terdapat salah satu penelitian mengamati peran TQ. Pada hari ke 28 setelah pemberian TQ (20 mg / kg, ip) saja atau kombinasi dibandingkan dengan kontrol dapat menurunkan kadar dopamin (DA) pada hewan coba melalui induksi *aphomorphine* dan *skopolamin*. (Rashid *et al.*, 2014) Pada penelitian pendahuluan yang dilakukan pada tahun 2020 mengenai NS sebagai terapi ajuvan yang memperbaiki gejala klinis, kognitif dan gejala ekstrapiramidal pada pasien skizofrenia yang mendapat terapi risperidone pada pada 20 subjek penelitian, dimana perbaikan gejala klinis signifikan dengan pemberian NS melalui penilaian PANSS yang diharapkan dapat mengurangi lama rawat inap. Studi perbaikan gejala skizofrenia dengan pemberian NS pada pasien skizofrenia belum pernah dilakukan dengan mengukur perubahan kadar sitokin interleukin-6 sebagai penanda efektivitas terapi.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut : “Bagaimanakah efektivitas jintan hitam terhadap perbaikan gejala klinis skizofrenia dan perubahan kadar interleukin-6?”

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui efektivitas pemberian jintan hitam terhadap perbaikan gejala klinis dan kadar interleukin-6 pasien skizofrenia.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

Berikut adalah tujuan khusus dilakukannya penelitian ini :

1. Mengukur skor *Positive and Negative Symptom of Schizophrenia* (PANSS) pasien skizofrenia pada kelompok kontrol yang mendapat terapi Risperidone pada awal penelitian dan minggu ke-4.
2. Mengukur skor PANSS pasien skizofrenia pada kelompok perlakuan yang mendapat terapi Risperidone pada awal penelitian dan minggu ke-4.
3. Mengukur interleukin-6 darah pada kelompok kontrol dan perlakuan pada awal penelitian dan minggu ke-4.
4. Membandingkan skor PANSS dan kadar interleukin-6 darah pada pasien skizofrenia kelompok kontrol dan perlakuan yang mendapatkan terapi Risperidone.
5. Menentukan korelasi skor PANSS dan kadar interleukin-6 darah pada perbaikan gejala klinis pasien skizofrenia.

## 1.4 Hipotesis Penelitian

Terdapat perbaikan gejala klinis seiring dengan penurunan kadar

interleukin-6 pasien Skizofrenia kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol.

### **1.5 Manfaat Penelitian**

1. Memberikan informasi ilmiah terkait pengaruh jintan hitam pada perbaikan gejala klinis pasien skizofrenia.
2. Mendorong penelitian dibidang obat tradisional dalam mengatasi gangguan mental.
3. Sebagai data masukan untuk penelitian selanjutnya.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Skizofrenia**

Skizofrenia adalah gangguan psikotik kronis yang mempengaruhi 0,5–1% populasi di seluruh dunia. Timbulnya penyakit skizofrenia yang parah biasanya terjadi pada masa remaja akhir atau awal dewasa, dan manifestasi klinis melibatkan ekspresi kelas gejala yang berbeda tetapi sering bersamaan yang biasanya disebut sebagai gejala positif, negatif dan kognitif. (Meyer, 2013) Kejadian skizofrenia pada pria lebih besar daripada wanita. Kejadian tahunan berjumlah 15,2% per 100.000 penduduk, kejadian pada imigran dibanding penduduk asli sekitar 4,7%, kejadian pada pria 1,4% lebih besar dibandingkan wanita. (Sadock and Sadock, 2017)

Etiologi skizofrenia masih belum jelas ada semakin banyak bukti untuk inflamasi saraf dan imunogenetik, yaitu ditandai dengan peningkatan konsentrasi serum beberapa sitokin pro-inflamasi. Meskipun fakta mikroglia itu hanya mencakup <10% dari total otak sel, mikroglia merespons dengan cepat bahkan terhadap perubahan patologis kecil di otak dan dapat berkontribusi langsung ke degenerasi saraf dengan memproduksi berbagai sitokin pro-inflamasi dan radikal bebas. (Monji, Kato and Kanba, 2009)

Ada lebih banyak bukti yang menunjukkan pentingnya peradangan saraf dan imunogenetik pada skizofrenia, ditandai dengan peningkatan konsentrasi serum beberapa sitokin pro-inflamasi. Peningkatan konsentrasi serum IL-2, IL-6 dan IL-8 telah diamati pada pasien skizofrenia dan obat imunomodulator seperti *cyclooxygenase-2* (COX-2) memiliki efek menguntungkan pada gejala skizofrenia. (Meyer, 2013) Terdapat studi mengenai 44 pasien dengan episode

pertama skizofrenia paranoid memperlihatkan antipsikotik atipikal seperti clozapine dan risperidone menurunkan Sitokin IL-2, IL-6 and TNF-  $\alpha$  yang berhubungan dengan penurunan nilai PANSS. Selain itu, kedua antipsikotik tersebut memiliki aksi yang mirip sebagai immunosupresan dengan menurunkan kadar IL-6.(LX *et al.*, 2004).

### **Pedoman Diagnostik**

Pedoman Diagnostik skizofrenia dapat menggunakan DSM-V dan PPDGJ III, sebagai berikut :

#### **• DSM-V**

Berikut Kriteria Diagnostik Skizofrenia yang lengkap dalam DSM-V : (APA, 2013)

A. Karakteristik Gejala Terdapat 2 atau lebih dari kriteria dibawah ini, masing-masing terjadi dalam kurun waktu yang signifikan selama 1 bulan (atau kurang bila telah berhasil diobati). Paling tidak salah satunya harus (1), (2), atau (3):

1. Delusi/Waham
2. Halusinasi
3. Bicara Kacau (contoh: sering melantur atau inkoherensi)
4. Perilaku yang sangat kacau atau katatonik
5. Gejala negatif, (yaitu: ekspresi emosi yang berkurang atau kehilangan minat)

B. Disfungsi Sosial/Pekerjaan Selama kurun waktu yang signifikan sejak awitan gangguan, terdapat satu atau lebih disfungsi pada area fungsi utama; seperti pekerjaan, hubungan interpersonal, atau perawatan diri, yang berada jauh di bawah tingkat yang dicapai sebelum awitan (atau jika

awitan pada masa anak-anak atau remaja, ada kegagalan untuk mencapai beberapa tingkat pencapaian hubungan interpersonal, akademik, atau pekerjaan yang diharapkan).

- C. Durasi Tanda kontinu gangguan berlangsung selama setidaknya 6 bulan. Periode 6 bulan ini harus mencakup setidaknya 1 bulan gejala (atau kurang bila telah berhasil diobati) yang memenuhi kriteria A (yi. gejala fase aktif) dan dapat mencakup periode gejala prodromal atau residual. Selama periode gejala prodromal atau residual ini, tanda gangguan dapat bermanifestasi sebagai gejala negatif saja atau 2 atau lebih gejala yang terdaftar dalam kriteria A yang muncul dalam bentuk yang lebih lemah (cth., keyakinan aneh, pengalaan perseptual yang tidak lazim).
- D. Telah disingkirkan gangguan mood dan skizoafektif Gangguan skizoafektif dan gangguan depresif atau bipolar dengan ciri psikotik;
  - 1. Tidak ada episode depresif manik, atau campuran mayor yang terjadi bersamaan dengan gejala fase aktif, maupun
  - 2. Jika episode mood terjadi selama gejala fase aktif durasi totalnya relatif singkat dibandingkan durasi periode aktif dan residual.
- E. Gangguan tersebut tidak disebabkan efek fisiologis langsung suatu zat (contoh: obat yang disalahgunakan, obat medis) atau kondisi medis umum.
- F. Hubungan dengan keterlambatan perkembangan global Jika terdapat riwayat gangguan autistik atau keterlambatan perkembangan global lainnya, diagnosis tambahan skizofrenia hanya dibuat bila waham atau halusinasi yang prominen juga terdapat selama setidaknya satu bulan (atau kurang bila telah berhasil diobati).



- **PPDGJ-III**

Instrumen alat bantu diagnostik skizofrenia di Indonesia adalah dengan menggunakan PPDGJ-III, berikut kriteria diagnosis skizofrenia :

- 1) Harus ada sedikitnya satu gejala berikut ini yang amat jelas (dan biasanya dua gejala atau lebih bila gejala-gejala itu kurang tajam atau kurang jelas):
  - a. *Thought echo*, yaitu isi pikiran dirinya sendiri yang berulang atau bergema dalam kepalanya (tidak keras), dan isi pikiran ulangan, walaupun isinya sama, namun kualitasnya berbeda ; atau *thought insertion or withdrawal*, yaitu isi pikiran yang asing dari luar masuk ke dalam pikirannya (*insertion*) atau isi pikirannya diambil keluar oleh sesuatu dari luar dirinya (*withdrawal*); dan *thought broadcasting*, yaitu isi pikirannya tersiar keluar sehingga orang lain atau umum mengetahuinya;
  - b. *Delusion of control*, yaitu waham tentang dirinya dikendalikan oleh suatu kekuatan tertentu dari luar; atau *delusion of influence* yaitu waham tentang dirinya dipengaruhi oleh suatu kekuatan tertentu dari luar; atau *delusion of passivity*, yaitu waham tentang dirinya tidak berdaya dan pasrah terhadap suatu kekuatan dari luar; (tentang "dirinya" dimana secara jelas merujuk ke pergerakan tubuh / anggota gerak atau ke pikiran, tindakan, atau penginderaan khusus); *delusional perception*, yaitu pengalaman inderawi yang tidak wajar, yang bermakna sangat khas bagi dirinya, biasanya bersifat mistik atau mukjizat;
  - c. Halusinasi auditorik antara lain
    - (1) Suara halusinasi yang berkomentar secara terus menerus terhadap perilaku pasien, atau (2) Mendiskusikan perihal pasien-pasien di antara

mereka sendiri (di antara berbagai suara yang berbicara), atau (3) Jenis suara halusinasi lain yang berasal dari salah satu bagian tubuh;

d. Waham-waham menetap jenis lainnya, yang menurut budaya setempat dianggap tidak wajar dan sesuatu yang mustahil, misalnya perihal keyakinan agama atau politik tertentu, atau kekuatan dan kemampuan di atas manusia biasa (misalnya mampu mengendalikan cuaca, atau berkomunikasi dengan makhluk asing dan dunia lain);

2) Atau paling sedikit dua gejala di bawah ini yang harus selalu ada secara jelas:

a) Halusinasi yang menetap dan panca-indra apa saja, apabila disertai baik oleh waham yang mengambang maupun yang setengah berbentuk tanpa kandungan afektif yang jelas, ataupun disertai oleh ide-ide berlebihan (*over-valued ideas*) yang menetap, atau apabila terjadi setiap hari selama berminggu-minggu atau berbulan-bulan terus-menerus;

b) Arus pikiran yang terputus (*break*) atau yang mengalami sisipan (*interpolation*), yang berakibat inkoherensi atau pembicaraan yang tidak relevan, atau neologisme;

c) Perilaku katatonik, seperti keadaan gaduh-gelisah (*excitement*), posisi tubuh tertentu (*posturing*), atau fleksibilitas cerea, negativisme, mutisme, dan stupor;

d) Gejala-gejala "negatif", seperti sikap sangat apatis, bicara yang jarang, dan respon emosional yang menumpul atau tidak wajar, biasanya yang mengakibatkan penarikan diri dari pergaulan sosial dan menurunnya kinerja sosial; tetapi harus jelas bahwa semua hal tersebut tidak disebabkan oleh depresi atau medikasi neuroleptika;

- 3) Adanya gejala-gejala khas tersebut di atas telah berlangsung selama kurun waktu satu bulan atau lebih (tidak berlaku untuk setiap fase nonpsikotik prodromal)
- 4) Harus ada suatu perubahan yang konsisten dan bermakna dalam mutu keseluruhan (*overall quality*) dan beberapa aspek perilaku pribadi (*personal behavior*), bermanifestasi sebagai hilangnya minat, hidup tak bertujuan, tidak berbuat sesuatu sikap larut dalam diri sendiri (*self absorbed attitude*), dan penarikan diri secara sosial

### Faktor Risiko Penyebab Skizofrenia

Gangguan jiwa skizofrenia tidak terjadi dengan sendirinya. Banyak faktor yang berperan terhadap kejadian skizofrenia, antara lain :

#### 1. Faktor genetik

Tabel 1. Resiko Genetik pada Skizofrenia (Chan, 2017)

General Population Prevalence (12 mo)	1% (1 in 100)
Lifetime Development Risk (%)	0.7 (0.3–2)
Family History First-degree Relative (%)	9–18
Family History Second-degree Relative (%)	3–6
Family History Third-degree Relative (%)	2–3
Nontwin Sibling Risk (%)	8 (9–18)
Twin Risk: Monozygotic (%)	47–48 (41–65)
Twin Risk: Dizygotic (%)	12 (0–28)
Child with 1 Parent with Schizophrenia (%)	12–14 (2–35)
Child of 2 Parents with Schizophrenia (%)	40–46 (40–60)

Pada kembar monozigot risiko terjadinya skizofrenia sebesar 47-48%. Begitu juga pada anak yang memiliki orang tua dengan skizofrenia, risiko terjadinya skizofrenia sekitar 12-14%. Risiko meningkat sebesar 40-46 % jika kedua orang tuanya menderita skizofrenia.(Chan, 2017)

#### 2. Faktor biologis

Gangguan neurotransmitter

- **Hipotesis dopamin**

Adanya hiperaktif transmisi dopaminergik pada reseptor Dopamin (D2). Metabolisme enzimatis dopamin mengarah pada pembentukan hidrogen peroksida, melalui oksidasi otomatis dopamin, mengarah ke produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) seperti dopamin kuinon dan superoksida. ROS kemudian berinteraksi dengan superoksida dismutase dan glutathione (GSH), yang menyebabkan penurunan tingkat antioksidan yang tersedia. Studi ini menunjukkan bahwa dopamin saja menurunkan GSH sebesar 40%. Efek ini muncul sebagai akibat dari konjugasi langsung dopamin semiquinone / quinone dengan GSH. Selanjutnya asam etakrilat, penghambat kuat glutathione-S-transferase, penurunan GSH dengan cara yang bergantung pada konsentrasi. Saat ditambahkan asam etakrilat, dopamin selanjutnya menurunkan kadar GSH. Kondisi penurunan tambahan diblokir oleh superoksida dismutase atau D1 / D2 antagonis reseptor, kemungkinan besar melibatkan pembentukan superoksida melalui aktivasi reseptor dopamin. Ini juga mengurangi potensi membran mitokondria. Mekanisme yang mendasari efek penurunan tingkat GSH pada morfologi saraf mungkin termasuk peroksidasi lipid yang ditimbulkan oleh ROS, yang menyebabkan perubahan membran, dan modifikasi sitoskeleton. Temuan ini konsisten dengan melaporkan pengurangan neuropil dan dendritik di daerah kaya akan persarafan dopamin dan dengan degenerasi retrograde yang didalilkan dari inti mediodorsal dari thalamus yang memproyeksikan ke daerah tersebut pada pasien dengan skizofrenia. (Bitanhirwe and Woo, 2011)

- **Hipotesis glutamat**

Hipotesis glutamat skizofrenia menyatakan bahwa fungsi reseptor *N*-methyl-d-aspartate (NMDA) terganggu pada penyakit ini. Sebagian besar didasarkan pada pengamatan bahwa antagonis NMDA lainnya dapat menyebabkan psikosis yang secara diagnostik sulit dibedakan dari skizofrenia. (Bitanihirwe and Woo, 2011)

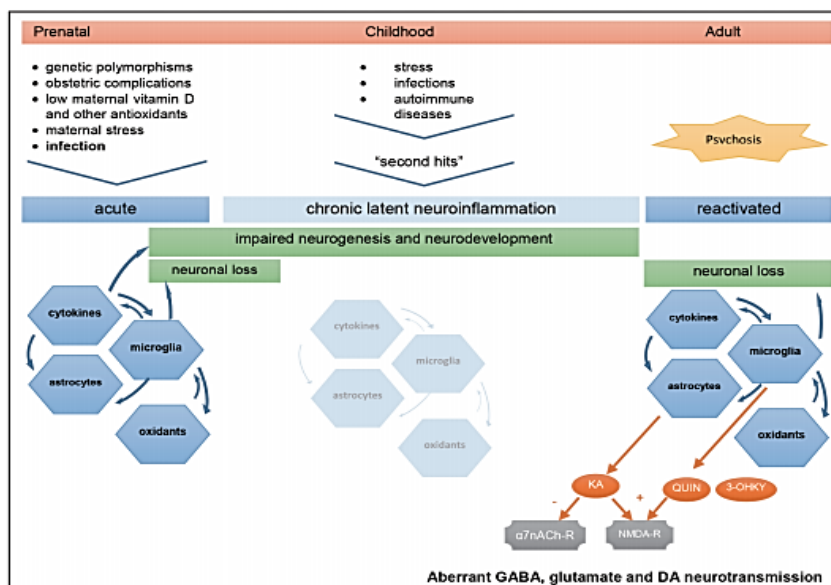
- **Hipotesis Serotonin dan Norepinefrin**

Teori lain yaitu, peningkatan serotonin di susunan saraf pusat (terutama 5-HT<sub>2A</sub>) dan kelebihan norepinefrin di forebrain limbik (terjadi pada beberapa penderita skizofrenia).

### 3. Infeksi berat

Peningkatan risiko skizofrenia pada keturunan diamati setelah infeksi pernapasan, infeksi genital, dan infeksi saluran reproduksi serta infeksi herpes simplex virus type 1 (HSV-1), HSV-2, *Toxoplasma gondii* dan Campak.

**Gambar 1** Etiologi hipotetis dan patogenesis Skizofrenia. Infeksi prenatal dalam konteks faktor lingkungan lain dapat menjadi penyebab utama sistem kekebalan keturunan yang secara genetik rentan (Trovão *et al.*, 2019)

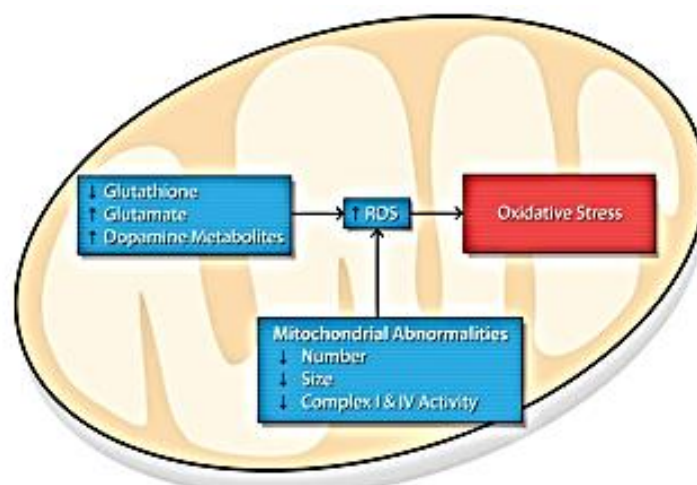


Peningkatan kadar sitokin interleukin-8 (IL-8) selama kehamilan terbukti berhubungan dengan peningkatan risiko skizofrenia pada keturunannya, apa pun alasan peningkatan IL-8. Selain itu, secara signifikan terkait dengan penurunan volume otak, yaitu, volume yang lebih rendah dari cingulum posterior kanan dan korteks entorhinal kiri dan volume ventrikel yang lebih tinggi pada keturunan skizofrenik. (Müller *et al.*, 2015)

#### 4. Stres oksidatif

Glutathione (GSH), diperkirakan jumlahnya berkurang dalam SSP individu yang menderita skizofrenia. Adanya peningkatan regulasi gen anti-oksidan, termasuk SOD. Neurotransmitter glutamat yang toksik dan metabolit dopamin juga dapat meningkatkan sumber stres oksidatif dalam skizofrenia. Mitokondria muncul sebagai sumber utama ROS. Kelainan Mitokondria yang diperkirakan dalam skizofrenia yang dapat berkontribusi pada produksi ROS termasuk penurunan jumlah dan ukuran mitokondria, morfologi abnormal, dan disfungsi kompleks I dan IV. (Davis *et al.*, 2014)

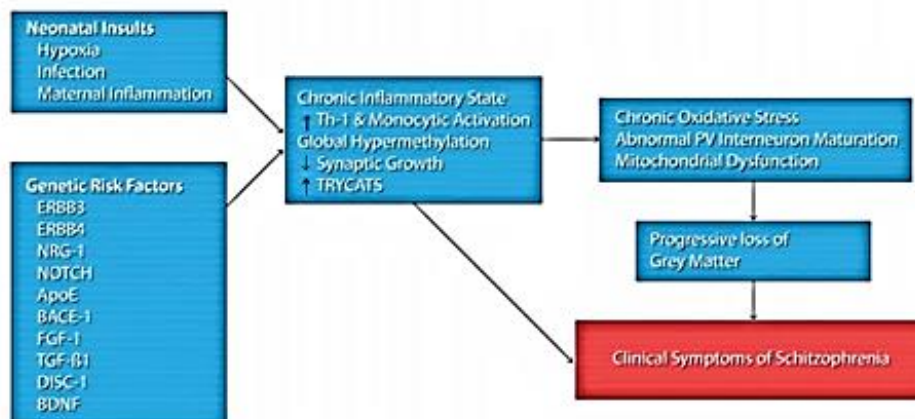
**Gambar 2 Sumber stres Oksidatif pada Skizofrenia**



Faktor yang dapat berkontribusi pada patogenesis skizofrenia melibatkan serangkaian serangan pada individu yang rentan secara genetik.

Serangan pertama selama embriogenesis, dapat mengatur tentang proses pematangan sinaptik abnormal pada individu yang rentan. Kombinasi dari keadaan inflamasi kronis yang melibatkan peningkatan Th-1 dan respon monositik, sekunder akibat perubahan ekspresi gen sekunder pada neonatal, keadaan hipermetilasi global, peningkatan tingkat *tryptophan catabolites* (TRYCATs). Pematangan menyimpang seperti itu dapat dikombinasikan dengan disfungsi saraf dari stres oksidatif kronis, kelainan mitokondria, dan hipofungsi reseptor NMDA untuk menginduksi hilangnya *graymatter* secara progresif, yang telah diperkirakan berujung pada gejala klinis skizofrenia. (Davis *et al.*, 2014)

**Gambar 3 Faktor-faktor yang berkontribusi Terhadap terjadinya Skizofrenia**



Stres oksidatif dapat menyebabkan Disfungsi Neuron Parvalbumin dan Onset Skizofrenia. Spesies oksigen reaktif (ROS) seperti *anion superoksida* ( $O_2^-$ ), *radikal hidroksil* ( $OH^-$ ) dan *hidrogen peroksida* ( $H_2O_2$ ) yang dihasilkan sebagai produk dari reaksi biokimia normal. Ketika keseimbangan redoks (oksidasi reduksi) antara generasi ROS dan fungsi pertahanan antioksidan terganggu, ROS dapat mulai menumpuk dan menyebabkan kerusakan makromolekul seperti protein, asam nukleat, dan membran lipid. Tipe cedera seluler ini, disebut stres oksidatif. Dua enzim yang mencetuskan stres

oksidatif, yaitu neuronal nitrat oksida sintase (nNOS) dan NADPH oksidase (Nox), dan enzim antioksidan endogen glutamat sistein ligase (GCL) terlibat dalam proses patofisiologis dengan mengganggu fungsi neuronal PV dalam proses yang dimediasi oleh sitokin interleukin 6. Peningkatan Stres oksidatif merupakan hasil peningkatan aktivitas nNOS-Oksida nitrat (NO) adalah prekursor utama dari radikal bebas. Pembentukan NO dikatalisis oleh NOS. NOS terkait dengan reseptor NMDA dan diaktifkan oleh arus  $Ca^{2+}$ . Ini ada dalam tiga isoform : nNOS, yang ditemukan terutama di neuron, eNOS, yang ditemukan terutama pada sel endotel, dan iNOS, yang ditemukan terutama di makrofag. Pada mamalia, nNOS kontribusi untuk ~ 90% dari produksi NO secara keseluruhan. NO memiliki waktu paruh hanya beberapa detik dan dengan cepat dimetabolisme menjadi nitrit dan nitrat. Karena elektron tidak berpasangan ( $NO\bullet$ ), NO juga bertindak sebagai konjugat radikal dan bebas dengan superoksida, membentuk oksidan dan penitrasi agen yang kuat disebut peroxynitrit ( $ONOO\bullet$ ). Bereaksi Peroxynitrite dengan berbagai molekul biologis, termasuk antioksidan endogen seperti glutathione (GSH). Akumulasi peroxynitrite dapat mengakibatkan peroksidasi lipid, menyebabkan kerusakan protein, asam amino, dan asam nukleat. (Woo *et al.*, 2015)

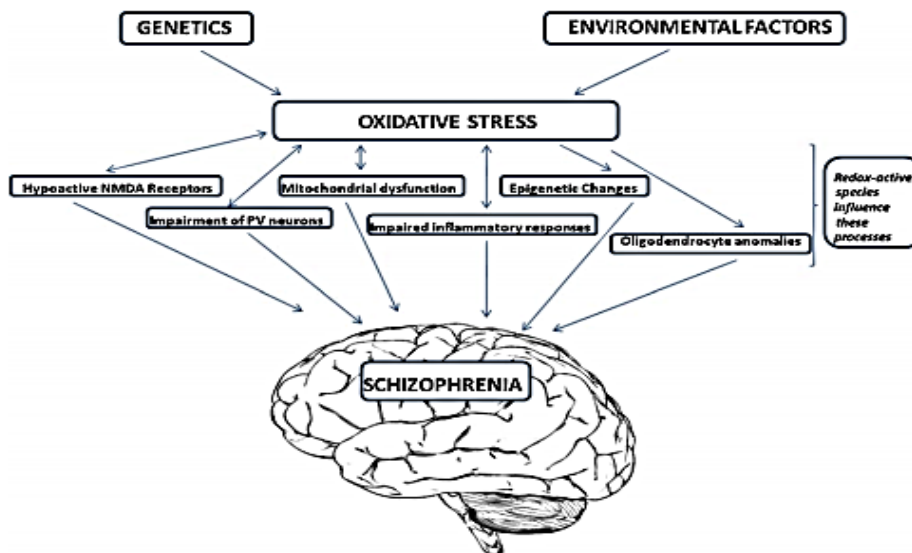
Beberapa jalur bukti untuk peran NO pada skizofrenia. Pertama, tingkat plasma yang lebih tinggi dari tingkat nitrit telah ditemukan pada pasien skizofrenia. Kedua, tingkat tinggi dari NO telah ditemukan dalam otak postmortem dari subyek skizofrenia. Ketiga, ekspresi nNOS mRNA tampaknya diregulasi dalam PFC pada subyek dengan skizofrenia. Keempat, tingkat plasma NO telah diamati meningkat, sedangkan aktivitas antioksidan tampaknya menurun pada pasien dengan skizofrenia. (Woo *et al.*, 2015)



## 5. Gangguan Imunitas

Ensefalitis autoimun memiliki patogen antibodi yang menargetkan epitop permukaan pada sinaptik dan protein terkait, terutama N-metil-D-aspartat reseptor (NMDAR, khususnya subunit NR1). Kebanyakan penelitian terkonsentrasi pada antibodi NMDAR karena ensefalitis terkait antibodi NMDAR memiliki asosiasi terkuat dengan gambaran psikiatri, sebuah Insidensi yang mencerminkan kejadian terkait usia gangguan psikotik, dan patofisiologi yang kompatibel dengan hipotesis glutamat skizofrenia.

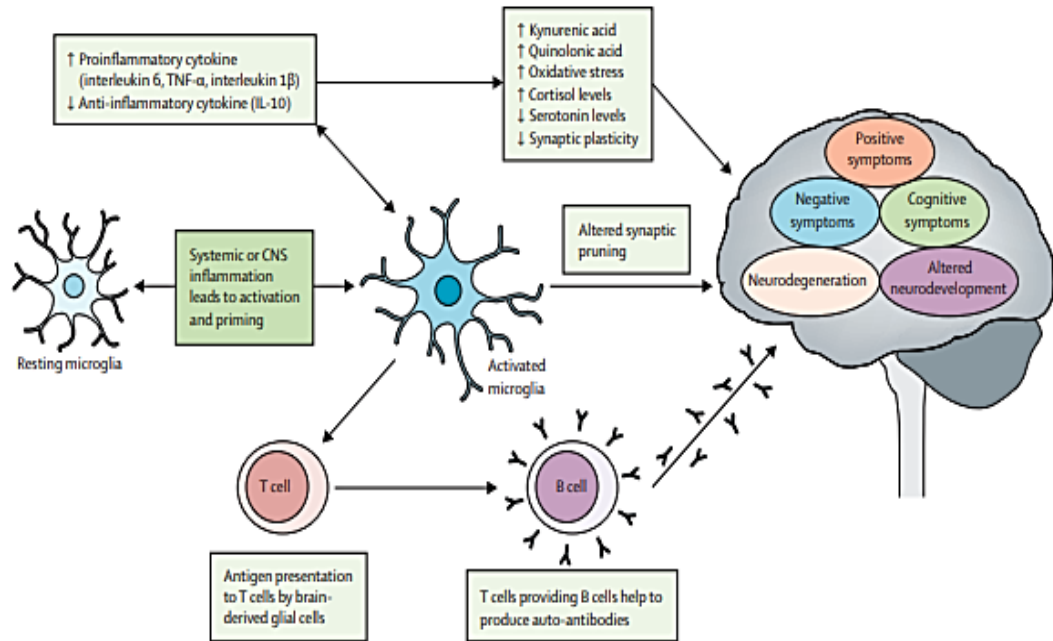
**Gambar 4. Ilustrasi Terlibatnya Stres Oksidatif pada Skizofrenia** (Bitanihirwe and Woo, 2011)



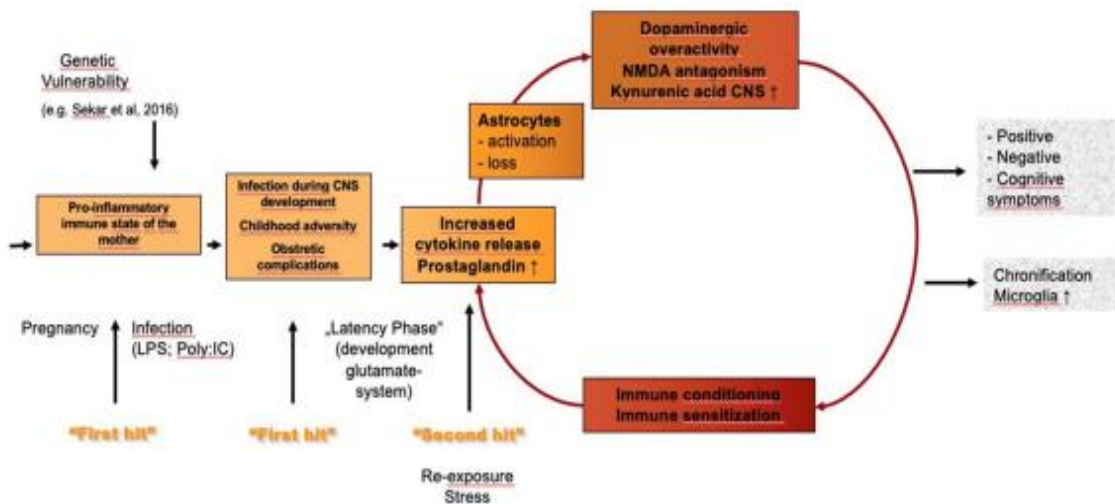
Meta-analisis telah mengkonfirmasi adanya kelainan pada skizofrenia yang berhubungan dengan peradangan : peningkatan autoantibodi, stres oksidatif, *C-reactive protein* (CRP), dan limfosit yang bersirkulasi. Antibodi adalah "senjata" penting yang digunakan sistem kekebalan protein asing. Autoantibodi, antibodi melawan protein orang itu sendiri, berhubungan dengan kelainan sitokin. Limfosit, sekelompok sel darah putih yang memerangi infeksi, menghasilkan antibodi, dan merupakan sumber sitokin yang penting,

meningkat pada skizofrenia. (Kirkpatrick and Miller, 2013).

**Gambar 5 Mekanisme terjadinya Psikosis terkait imunitas** (Khandaker *et al.*, 2015)



## 6. Model Inflammasi Vulnerabilitas-Stress-Schizophrenia



**Gambar 6. Hipotesis Vulnerabilitas–stres–inflammasi Skizofrenia.**

LPS, lipopolysaccharides; poly:IC, polyinosinic–polycytidylic acid. (Müller, 2019)

Sejumlah penelitian, termasuk data genetik terkini, menunjukkan bahwa proses imunitas dan peradangan berperan pada setidaknya satu subkelompok pasien dengan skizofrenia. Hasil dari studi ini memunculkan hipotesis kerentanan-stres-inflammasi skizofrenia. Satu studi di Denmark

menghubungkan register berbasis populasi secara nasional dan mengidentifikasi gangguan autoimun dan infeksi parah yang harus dirawat di rumah sakit sebagai faktor risiko skizofrenia dan gangguan spektrum skizofrenia; risiko paling besar pasien yang mengalami gangguan autoimun dan infeksi yang parah (Müller, 2019)

### **2.1.1 Inflamasi pada skizofrenia**

Peradangan/inflamasi adalah salah satu baris pertama pertahanan tubuh dalam menanggapi cedera atau infeksi, dan peningkatan Inflamasi ditemukan dalam banyak penyakit. Respon inflamasi juga melibatkan sistem komplemen, sekelompok protein yang, ketika diaktifkan, bergabung untuk membentuk struktur molekul kompleks yang membunuh sel-sel, biasanya bakteri dan parasit. Sitokin adalah molekul kunci yang mengatur Inflamasi dan memiliki peran penting dalam sistem imunitas tubuh. Istilah sitokin diperoleh dari kemampuan mereka untuk mempengaruhi pergerakan sel-sel inflamasi, tetapi mereka juga memiliki fungsi lain. (Kirkpatrick and Miller, 2013) Inflamasi telah dianggap sebagai mekanisme potensial yang mendasari perkembangan skizofrenia (Miller and Goldsmith, 2017).

Salah satu penelitian menunjukkan risperidone menormalkan peningkatan mediator inflamasi (sitokin dan prostaglandin PGs). Begitu pula, Olanzapine dan Clozapine yang menurunkan PGE<sub>2</sub>. (Leza *et al.*, 2015) Selain itu, adanya perbaikan gejala negatif skizofrenia yang dinilai melalui skor PANSS dan SANS (*The Scale for the Assessment of Negative Symptoms*) melalui minocycline dosis tinggi (200mg/hari) selama 3 bulan secara signifikan berkorelasi dengan penurunan kadar serum IL-1 $\beta$  dan IL-6. (Kosten *et al.*, 2018) Efek antiinflamasi antipsikotik, efek terapeutik senyawa antiinflamasi,

genetik, biokimia, dan temuan imunologis menunjukkan peran utama inflamasi pada skizofrenia. (Müller *et al.*, 2015). Skizofrenia, kelainan multisistem dengan etiologi yang tidak diketahui, dikaitkan dengan beberapa disfungsi imunitas, termasuk tingkat abnormal sitokin yang beredar. (Momtazmanesh *et al.*, 2019)

Peradangan pada sistem saraf pusat (SSP) dimediasi sitokin pro-inflamasi, sel astrosit dan invasi sel imun seperti monosit, makrofag dan sel B dan T. Peradangan pada SSP memiliki peran ganda, yaitu, mungkin neuroprotektif atau neurotoksik. Contohnya pada *Multiple sclerosis* (MS) terutama ditandai dengan aktivasi sel mikroglial. Ada banyak deskripsi hubungan antara infeksi, radang kronis SSP, dan skizofrenia. Misalnya, gejala skizofrenia telah dijelaskan dalam bentuk ensefalitis, pada infeksi virus SSP dengan virus herpes simpleks tipe 1 (HSV-1), HSV-2, dan campak dan juga dalam proses autoimun seperti gangguan poststreptokokus, lupus erythematoses, dan scleroderma. (Müller *et al.*, 2015)

Konsentrasi tinggi dari sitokin proinflamasi di masa kanak-kanak telah dilaporkan terkait dengan peningkatan risiko psikosis dan depresi selanjutnya pada kehidupan dewasa muda, dan penghapusan autoantibodi terhadap protein permukaan sel saraf oleh imunoterapi telah menyebabkan perbaikan gejala dalam beberapa kasus episode pertama psikosis. Otak telah dianggap sebagai tempat dengan hak imunologis, terlindung di belakang sawar darah-otak, tetapi komponen kekebalan otak, seperti mikroglia yang menyusun sekitar 10% dari sel otak massa (sama dengan neuron), berasal dari hemopoietik sistem di luar SSP mengikat reseptor spesifik pada neuron dan mempengaruhi neurotransmitter, plastisitas sinaptik, dan konsentrasi kortisol,

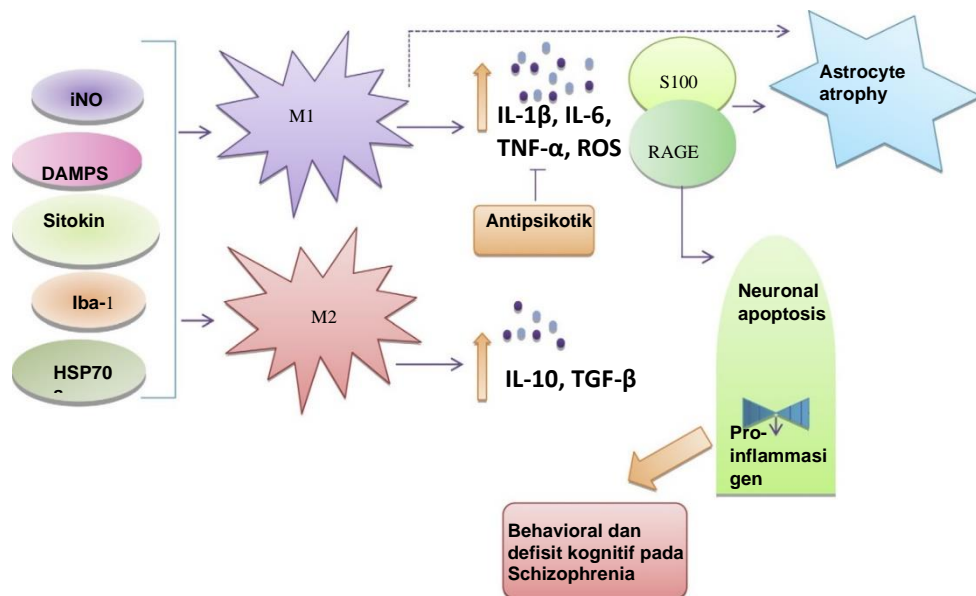
mengarah ke perubahan mood, kognisi, dan perilaku. Hubungan imunitas dan infeksi dengan psikosis. Asosiasi longitudinal antara interleukin 6 dan baik psikosis dan depresi mungkin mengindikasikan efek transdiagnostik. (Khandaker *et al.*, 2015)

Aktivasi mikroglial dapat dibagi menjadi dua yang berbeda jenis: M1 klasik dan aktivasi M2 alternatif. (Réus *et al.*, 2015)

- Dalam aktivasi M1, sel-sel mikroglial dapat menjadi bercabang atau ameboid / fagositosis, dan mungkin mempersatukan molekul proinflamasi antara lain interleukin-1 $\beta$  (IL-1  $\beta$ ), tumor necrosis factor-  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), dan IL-6, radikal superoksida, glutamat, nitrat oksida (NO) dan pada akhirnya membersihkan infeksi dan memperbaiki jaringan. Atau,
- aktivasi M2, yang dapat dipicu oleh sitokin seperti IL-4, IL-13 atau IL-25 (telah dikaitkan dengan pelepasan sitokin anti-inflamasi seperti IL-10, *insulin growth factor-1* (IGF-1), *transformed growth factor-  $\beta$*  (TGF-  $\beta$ ), dan faktor neurotropik, yang memfasilitasi penyembuhan dan membatasi cedera saraf. Sifat dan besarnya cedera, bersama dengan beberapa faktor lain, dapat mempengaruhi perkembangan penyakit ini. Tingkat aktivasi mikroglia yang dinilai juga meningkat, di mana sel-sel dapat berubah dari tahap istirahat, ke waspada, homing, tahap fagositosis dan akhirnya aktivasi, yang dapat dibedakan secara morfologis fitur dan tingkat sitokin dan faktor pertumbuhan disekresikan. Yang paling penting, identifikasi mikroglia teraktivasi dalam kondisi patologis, meskipun menjadi penanda peradangan. Jadi, hanya dengan menentukan fenotipe mikroglia yang dapat dilakukan mengidentifikasi perannya dalam sitotoksitas dan / atau perlindungan saraf.

**Tabel 1. Rangkuman Abnormalitas Mikroglia yang Diamati pada gangguan Psikiatri**

Abnormalities	Depression and stress	Bipolar disorder	Schizophrenia	Autism
Astrocyte density	↓	↓	↓	-
Microglial activation	↑	↑	↑	↑
Inflammatory mediators	↑ IL-6, IL-8, IL-12, IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ and TNF- $\alpha$	↑ IL-1 $\beta$ and IL-1 receptor	↑ IL-1 $\beta$ , IL-6, and TGF- $\beta$	↑ IL-1 $\beta$
Microglial stimulators	↑ Iba1	↑ [11C]-(R)-PK11195, iNOS and c-fos	↑ iNOS and DAMPs	-



**Gambar 7 Hipotesis aktivasi mikroglial dalam patofisiologi skizofrenia.**

Sitokin pro-inflamasi, HSP70s, Iba-1, DAMPs dan iNOS dapat mengaktifkan mikroglia M1 dan M2, dapat menyebabkan peningkatan IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  dan ROS, dan IL-10 dan TGF- $\beta$ . Protein S100B, RAGE dan aktivasi M1 dapat menyebabkan atrofi astrosit dan menyebabkan apoptosis saraf, serta meningkatkan ekspresi gen sitokin proinflamasi yang diamati pada pasien skizofrenia. Obat antipsikotik untuk mengobati skizofrenia bertindak menurunkan kadar sitokin dan ROS. DAMPs = pola molekul terkait kerusakan; Iba-1 = molekul pengikat ikatan kalsium terionisasi 1; iNOS = nitric oxide synthase; HSP70s = kejutan protein 70-kDa; RAGE = reseptor produk akhir glikasi; ROS = spesies oksigen reaktif; TNF- $\alpha$  = tumor necrosis factor- $\alpha$  (Réus *et al.*, 2015)

### 2.1.2 Pengobatan anti-inflamasi di Skizofrenia

Ada beberapa uji klinis acak dari obat anti-inflamasi non-steroid (NSAID) celecoxib dan aspirin sebagai tambahan untuk antipsikotik. Namun, agen ajuvan yang mempercepat respon antipsikotik pasien selain NSAID yang memiliki sifat inflamasi digunakan dalam tambahan untuk antipsikotik,

telah ditemukan untuk menjadi lebih unggul dengan plasebo. Ada dua uji coba minocycline, tetrasiklin generasi kedua dengan efek anti-inflamasi dan antimikroba, yang unggul banding plasebo. Sebuah meta-analisis menemukan bahwa terapi tambahan dengan obat adenosin-modulasi lebih unggul terhadap efek plasebo. Obat ini dikaitkan dengan perbaikan signifikan gejala di rawat inap, tapi tidak pada pasien rawat jalan. Stres oksidatif mengacu pada peningkatan radikal bebas, molekul yang sangat reaktif yang dihasilkan dari metabolisme dan paparan lingkungan yang dapat merusak membran sel. Peradangan dan stres oksidatif sangat mempengaruhi satu sama lain. (Müller *et al.*, 2015)

### **2.1.3 Peran Sitokin Pada Pasien Skizofrenia**

Satu kelompok komponen sistem kekebalan yang mempengaruhi otak melalui beberapa mekanisme adalah sitokin yang diproduksi di luar sistem saraf pusat (SSP) atau di dalam SSP. Sitokin perifer dalam sirkulasi, dapat mengakses SSP dan mempengaruhinya melalui empat cara utama: (1) mengikat transporter spesifik, (2) merangsang fiber vagal aferen, (3) mengakses area seperti organ *circumventricular*, dan (4) melewati penghalang darah-otak (BBB) rusak yang memiliki permeabilitas meningkat. Selain sitokin perifer, mikroglia, astrosit, sel endotel, dan bahkan neuron dapat menghasilkan berbagai sitokin di dalam SSP. (Momtazmanesh *et al.*, 2019) Implikasi klinis dari penyelidikan kadar sitokin pada pasien skizofrenia meliputi diagnosis dini, pengembangan target terapi baru, untuk memilih protokol terapeutik terbaik, memprediksi prognosis dan respons pengobatan. (Momtazmanesh *et al.*, 2019).

Komponen seluler imunitas termasuk neutrofil, basofil dan eosinofil, monosit dan makrofag, sel dendritik dan sel pembunuh alami (NK), yang mengenali dan meningkatkan pertahanan melawan patogen tetapi kurang beradaptasi dibandingkan dengan lainnya. komponen Bawaan humoral terdiri dari protein fase akut seperti protein C-reaktif (CRP), sitokin seperti interleukin-6 (IL-6). (Upthegrove and Khandaker, 2020) Namun, sitokin sering memiliki efek pleotropik, seperti, IL-6 memiliki sifat pro dan anti inflamasi. Mayoritas pasien ini memiliki diagnosis skizofrenia atau gangguan skizofreniform (81%). Sangat penting efek IL-1 $\beta$ , IL-6, sIL2r dan TNF $\alpha$ , menunjukkan peningkatan sitokin ini pada pasien psikosis episode pertama/*First Episode Psychosis* (FEP), dibandingkan dengan kontrol, tidak terkait dengan obat antipsikotik. Sitokin ini memainkan peran kunci mengatur respons imun bawaan; IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$  bertanggung jawab untuk merangsang produksi IL-6, sedangkan IL-6 memberi sinyal hepatosit untuk menghasilkan fase akut protein seperti CRP. Menilai 40 studi, mereka menemukan IL-1 $\beta$ , IL-6 dan TGF- $\beta$  meningkat pada fase akut penyakit dan berkurang dengan pengobatan yang berhasil. IL-6 berkorelasi dengan tingkat total psikopatologi di dua dari lima studi (Kirkpatrick and Miller, 2013).

TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , dan IL-6 adalah sitokin proinflamasi multifungsi yang disekresikan terutama melalui monosit dan makrofag. Ketiga sitokin ini memainkan peran kunci dalam memoderasi peristiwa yang terlibat dalam imunitas dan inflamasi. Peran kunci dari TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , dan IL-6 dalam mengatur transmisi rangsangan metabolisme sel neuron dan neurotransmitter menjadikannya kandidat primer untuk patogenesis skizofrenia. (Luo *et al.*, 2019). Peningkatan kadar IL-6 dan IFN- $\gamma$  dikaitkan



dengan resistensi pengobatan (tidak mencapai kriteria remisi) (Momtazmanesh *et al.*, 2019).

Pada penelitian terhadap pasien depresi (n = 12) dan skizofrenia (n = 32) selama keadaan akut penyakit dan setelah remisi sekitar 8 minggu setelah masuk dan dibandingkan dengan kontrol yang sehat (n = 12), konsentrasi sitokin seperti Interleukin-6 (IL-6) plasma telah dilaporkan meningkat pada pasien depresi dan skizofrenia dan pada orang sehat, setelah stres. (Frommberger *et al.*, 1997). Tingkat sitokin tampaknya berkorelasi dengan durasi penyakit dan keparahan gejala. Tingkat IL-6, IL-8, IFN- $\gamma$ , IL-2 terkait dengan respons pengobatan. Penderita kronis skizofrenia menunjukkan peningkatan konsentrasi serum IL-6, TNF- $\alpha$ , sIL-2R, IL-1 $\beta$ , dan IL-18 pada keadaan relaps akut. (Luo *et al.*, 2019) (Momtazmanesh *et al.*, 2019)

Skizofrenia dan orang yang mengalami gejala singkat atau ringan (secara klasik digambarkan sebagai tahap prodromal) adalah dianggap berisiko tinggi klinis/*Clinical High Risk* (CHR) untuk penyakit tersebut. Pada kerabat yang berisiko, telah dilaporkan tingkat reseptor IL-2 terlarut (sIL-2r) dalam serum lebih tinggi, IL-10 dan IFN- $\gamma$  lebih rendah. Untuk FEP, peningkatan yang signifikan pada serum IL - 1 $\beta$ , sIL - 2r, IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$ , TGF -  $\beta$ , dan IFN- $\gamma$ , bersama dengan penurunan IL-10 pada relaps akut. Di dalam meta-analisis, IL-1 $\beta$ , IL-6, dan TGF- $\beta$  bisa menjadi penanda, mengingat levelnya yang naik dalam episode akut diikuti dengan normalisasi di bawah pengobatan antipsikotik, sementara IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , dan sIL-2R diusulkan untuk menjadi "penanda sifat", karena levelnya dipertahankan setelah perawatan. (Trovão *et al.*, 2019)

Mengenai nilai biomarker dari sitokin memainkan peran pleiotropik, dari pensinyalan imunitas untuk mengatur neurogenesis awal, pematangan dan neuroplastisitas. Peningkatan TNF- $\alpha$  telah terlibat dalam penurunan neurogenesis hipokampus, sebagaimana peningkatan IL-6 dan IL-8 dalam pengurangan volume otak pada skizofrenia. IL-6 meningkat pada anak-anak dan individu yang berisiko premorbid adalah kemudian dikaitkan dengan skizofrenia di kehidupan dewasa. (Trovão *et al.*, 2019)

Pasien dengan peningkatan kadar IL-6, IL-8, dan IL-4 cenderung memiliki durasi penyakit yang lebih lama dan rawat inap lebih lama. Selain itu, tingkat IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-33, dan IL-17 yang lebih tinggi dikaitkan dengan gejala positif yang lebih parah. Pada pasien kronis menggunakan dosis antipsikotik yang stabil, penurunan kadar TNF- $\alpha$  juga terkait dengan gejala positif yang lebih parah, sementara tidak ada korelasi yang ditemukan pada pasien *first-episode and drug-naive* (FEDN). Gejala negatif yang buruk terlihat pada pasien dengan peningkatan kadar IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, IFN- $\gamma$ , IL-4, dan TGF- $\beta$  serta penurunan kadar IL-2 dan IL-17. Menariknya, korelasi antara TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  serta gejala negatif hanya terlihat pada pasien kronis dan tidak dilaporkan pada pasien FEDN. (Momtazmanesh *et al.*, 2019)

Individu dengan skizofrenia memiliki tingkat TNF- $\alpha$  dan IL-6 yang lebih tinggi. Usia tidak terkait dengan tingkat sitokin, dan hubungan usia tidak berbeda antara kelompok diagnostik. Wanita memiliki tingkat IL-6 yang lebih tinggi. Tingkat IL-6 adalah secara signifikan berkorelasi dengan BMI, dan pada pasien skizofrenia, dengan mental yang lebih buruk dan kesejahteraan fisik. Gejala Positif yang lebih buruk dikaitkan dengan tingkat IL-6 yang lebih

tinggi. (Lee *et al.*, 2017) Setelah pengobatan, konsentrasi IL-6 pada pasien keluar RS secara signifikan berkurang dibandingkan dengan pada pasien rawat inap. Studi pada 68 pasien dengan skizofrenia kronis saat masuk dan keluar serta 80 pasien kontrol. PANSS digunakan untuk menganalisis gejala psikosis pasien. (Luo *et al.*, 2019)

Tingkat TNF- $\alpha$  dan IL-6 dianalisis di sebagian besar penelitian (masing-masing 97 dan 156 total studi). Diusulkan agar sitokin ini bisa menjadi penanda inflamasi yang bergantung pada keadaan, sembuh dengan pengurangan gejala. Kadar IL-6 dan TNF- $\alpha$  juga berhubungan dengan penganiayaan masa kanak-kanak, jadi sitokin ini juga bisa menjadi penanda sifat psikosis. (Upthegrove and Khandaker, 2020)

#### **2.1.4 Kadar Sitokin dan PANSS**

Peningkatan kadar IL-6, IL-33, sIL-2R, IL-17, dan TGF- $\beta$  berkorelasi positif dengan PANSS (skala sindrom positif dan negatif) sub-skor psikopatologi umum. PANSS adalah alat yang banyak digunakan untuk menentukan tingkat keparahan gejala psikotik. Ini adalah wawancara klinis yang menilai keparahan gejala positif, gejala negatif, dan umum psikopatologi pada pasien skizofrenia melalui 30 item. Skor lebih tinggi menunjukkan kondisi yang lebih parah. Total PANSS skor berkorelasi positif dengan tingkat IL-6, sIL-2R, IL-1 $\beta$ , IFN-g, IL-13, TGF- $\beta$ 1 dan IL-17. Menariknya, tingkat IL-6 dan IL-17 berkorelasi dengan skor total pada pasien kronis dan FEDN, sedangkan tingkat IFN- $\gamma$  berkorelasi dengan skor total hanya pada pasien FEDN. (Momtazmanesh *et al.*, 2019).

Secara khusus, gejala negatif skizofrenia (seperti afek datar dan kemauan rendah) berkorelasi dengan peningkatan serum IL-4 dan

penurunan kadar IL-10, sementara keduanya positif (delusi dan halusinasi) dan gejala negatif berkorelasi dengan peningkatan IL-1, IL-6, dan TNF- $\alpha$ . (Trovão *et al.*, 2019)

### **2.1.5 Perubahan Sitokin Setelah Pengobatan Antipsikotik**

Pada pasien yang diterapi dengan risperidone, level serum IL-6 dan IL-2 setelah 4 minggu akan menurun sedangkan TNF  $\alpha$  setelah 8 minggu and IL-18 setelah 6 bulan secara signifikan menurun dibandingkan dengan kadarnya sebelum terapi antipsikotik. (LX *et al.*, 2004) Pada penelitian lain setelah pengobatan 2 bulan dengan antipsikotik tipikal atau atipikal (seperti risperidone), kadar IL-6 dan IL-1 $\beta$  tampaknya menurun. Namun, dalam jangka panjang, level mereka naik atau tidak berubah dibandingkan dengan pasien FEDN. Selain itu, hanya pada pasien kronis, penurunan kadar TNF level baseline. Tren peningkatan IL-6 dan IL-1 $\beta$  dapat dijelaskan dengan efek samping antipsikotik (terutama antipsikotik atipikal) seperti sindrom metabolik dalam jangka waktu lama, karena peningkatan kadar IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF-  $\alpha$ , IL-2, IFN-  $\gamma$ , dan IL-4 telah dilaporkan pada pasien dengan sindrom metabolik (Momtazmanesh *et al.*, 2019).

### **2.1.6 Diagnosis Dini skizofrenia**

Hubungan antara perubahan sitokin dan skizofrenia mungkin memiliki implikasi klinis yang potensial. Saat ini, diagnosis skizofrenia didasarkan pada gejala klinis, dan tidak ada biomarker diagnostik standar yang memungkinkan pengenalan dini penyakit ini, sedangkan sitokinnya seperti IL-6, TNF-  $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , dan ILRA dapat digunakan sebagai biomarker potensial untuk deteksi dini pada setidaknya satu subkelompok pasien skizofrenia.

Selain itu, IL-6, sIL-2r, TNF-  $\alpha$ , IL-1RA, dan IL-4t juga dapat berguna dalam mendeteksi penyakit fase relaps akut. (Momtazmanesh *et al.*, 2019)

## 2.2. Interleukin 6

Interleukin 6 (IL-6), diproduksi secara cepat dan sementara sebagai respons terhadap infeksi dan cedera jaringan, berkontribusi pada pertahanan tubuh melalui stimulasi respons fase akut, hematopoiesis, dan reaksi imun. Meskipun ekspresinya dikontrol secara ketat oleh mekanisme transkripsi dan posttranskripsi, sintesis IL-6 yang tidak teratur memainkan efek patologis pada inflamasi kronis dan autoimunitas. (Tanaka, Narazaki and Kishimoto, 2014)

Interleukin-6 (IL-6) dalam kondisi sehat, kadarnya kurang dari 4 pg/ml, tetapi bila terjadi stres seperti infeksi atau cedera jaringan, IL-6 segera diproduksi oleh monosit dan makrofag oleh stimulasi pengenalan pola reseptor dengan pola molekuler terkait patogen atau terkait kerusakan pola molekuler dan kadar IL-6 serum meningkat menjadi beberapa puluh hingga ratusan pg/ml, tergantung pada infeksi atau cedera. IL-6 mengikat IL-6 spesifik reseptor (IL-6R). IL-6 kemudian mengaktifkan hepatosit, sel imun yang kompeten, dan sel hematologi, untuk menghasilkan respons fase akut, imunitas, dan hematologis. Tanggapan ini penting untuk eliminasi agen infeksi dan penyembuhan jaringan, sehingga IL-6 menjadi sitokin utama berkontribusi untuk pertahanan *host*. (Tanaka *et al.*, 2016)

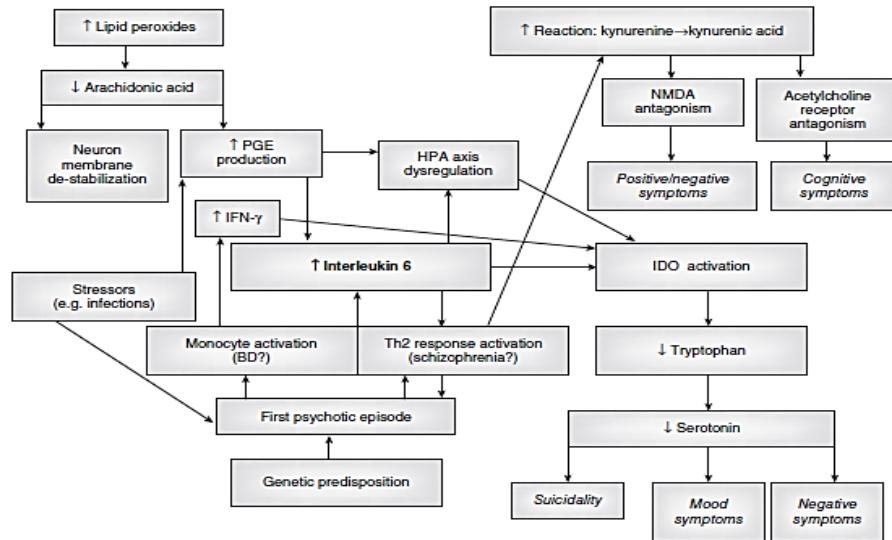
Perbandingan kadar sitokin pada bipolar pasien euthymic dan skizofrenia versus sehat kontrol menunjukkan peningkatan IL-6 pada skizofrenia dibandingkan dengan Bipolar dan kontrol yang sehat, dan di studi yang sama, IL-10 meningkat pada kedua penderita skizofrenia dan pasien

bipolar versus kontrol. Di sisi lain, pasien manik menunjukkan profil imunologi yang mirip dengan pasien skizofrenia versus kontrol, di mana IL-6 lebih spesifik untuk skizofrenia dan IL-6 dan IL-2R untuk mania. (Altamura and Buoli, 2014). Penelitian lainnya pada 60 pasien skizofrenia rawat jalan yang mendapat terapi clozapine dibandingkan dengan kontrol normal adanya peningkatan kadar IL-6 plasma yang tinggi signifikan pada skizofrenia. (Francesconi *et al.*, 2018)

Aktivasi Indoleamine-pyrrole 2,3-dioxygenase sekunder pada keadaan proinflamasi terlibat dalam patogenesis gejala negatif skizofrenia dengan dua mekanisme: penurunan serotonin dan produksi kynurenic acid. Untuk mendukung pandangan ini, beberapa penelitian melaporkan hubungan antara peradangan perifer atau sentral dan tingkat keparahan gejala negatif. Diamati konsentrasi IL-6 dan IL-8 plasma dilaporkan berkorelasi positif dengan tingkat keparahan gejala negatif. Selanjutnya CRP meningkat ditemukan pada pasien dengan predominan gejala negatif. Begitu pula dengan gejala kognitif skizofrenia akan menjadi hasil dari efek asam kynurenic (Altamura and Buoli, 2014)

Studi pada tikus telah menunjukkan bagaimana sitokin perifer, seperti interleukin 6, dapat mempengaruhi otak. Dalam jalur saraf, bersirkulasi interleukin 6 mengikat reseptor di saraf vagus, dan sinyal mencapai inti otak hipotalamus melalui batang otak oleh retrograde transportasi aksonal. Setelah berada di dalam SSP, sinyal sitokin diperkuat, mengaktifkan mikroglia, mengarah ke sekresi sitokin pro inflamasi, kemokin, dan protease di dalam otak. Ini mengaktifkanIDO1, enzim yang bermetabolisme triptofan di sepanjang jalur kynurenine, menuju ke peningkatan konsentrasi asam

kynurenic dan metabolit asam kuinolonat, keduanya terlibat di dalam misi trans neuro glutamatergic. (Khandaker *et al.*, 2015)



**Gambar 8 Interleukin-6: Penanda biologis umum dari skizofrenia dan gangguan bipolar? BD, gangguan bipolar; HPA, hipotalamus - sumbu hipofisis; IDO, indoleamine-pyrrole 2,3-dioxygenase; IFN, interferon; NMDA, reseptor N-metil-D-aspartat; PGE, prostaglandin E.** (Altamura and Buoli, 2014)

Tinjauan tersebut menemukan bahwa perubahan sitokin berbeda di berbagai kondisi klinis.  $TNF-\alpha$  ,  $IL-1\beta$  dan  $IL-6$  meningkat pada psikosis episode pertama dan relaps akut, dan dinormalisasi dengan pengobatan antipsikotik menurun secara nyata setelah 3 bulan pengobatan antipsikotik dan adjuvan minosiklin.(Kosten *et al.*, 2018) Peningkatan kadar penanda inflamasi, khususnya  $IL-6$  dan  $IFN-\gamma$ , terkait dengan respons pengobatan yang buruk pada pasien. Sementara peningkatan inflamasi pada psikosis episode pertama (FEP) pada penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa inflamasi yang lebih tinggi (tingkat  $IL-2$  dan  $IL-6$  yang tinggi) dikaitkan dengan hasil klinis yang lebih buruk. Penelitian terbaru juga menunjukkan peran inflamasi dalam patogenesis gangguan psikotik. Individu yang menderita psikosis menunjukkan peningkatan kadar sitokin dalam darah tepi

dan cairan serebrospinal dan keduanya saat onset penyakit dan tahap selanjutnya dari gangguan tersebut. (Mondelli *et al.*, 2015).

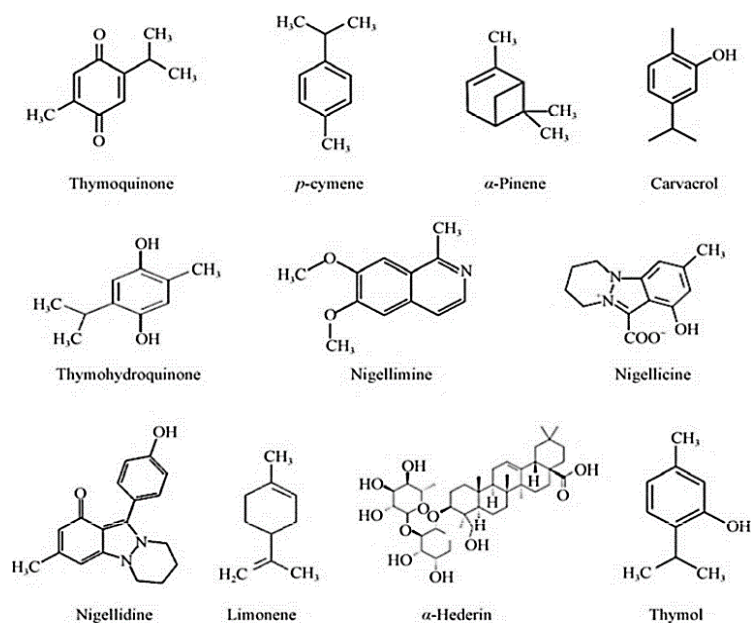
### 2.3. *Nigella Sativa*

#### Karakteristik Botani

*Nigellae sativa* (NS) milik keluarga *Ranunculaceae* yang terutama tumbuh di Mediterania, berbagai bagian Eropa selatan dan beberapa bagian Asia, termasuk Suriah, Turki, Arab Saudi, Pakistan dan India. (Kooti *et al.*, 2016). NS tumbuhan berbunga tahunan yang tumbuh hingga setinggi 20-90 cm. (Ahmad *et al.*, 2013).



**Gambar 9** Struktur kimia dari beberapa konstituen utama biji NS (Kooti *et al.*, 2016)





Sifat farmasi dari NS telah terutama dikaitkan dengan konstituen kuinon. Diungkapkan bahwa timol, thymoquinone, dimmer dan thymohydroquinone adalah bahan aktif farmakologi utama. (Mazaheri *et al.*, 2019) Ekstrak NS mengandung banyak senyawa anti-oksidan, termasuk TQ, Sifat antioksidan TQ sebagai penghambat Peroksidasi lipid non-enzimatik pada pemeriksaan invitro, menggunakan homogenat jantung tikus. (Nagi and Mansour, 2000)

Tabel 3. **Komposisi Asam Lemak dari Jintan Hitam (*Nigella sativa*)** (Nickavar *et al.*, 2003)

Asam Lemak	RT	Presentase
Asam Laurik	4,68	0,6
Asam Myristik (C14:0)	5,91	0,5
Asam Palmitik (C16:0)	7,48	12,5
Asam Stearik	9,37	3,4
Asam Oleik	9,79	23,4
Asam Linoleik	10,52	55,6
Asam Linolenik	11,95	0,4
Asam Eicosadienoik	12,71	3,1
Total Asam Lemak		99,5

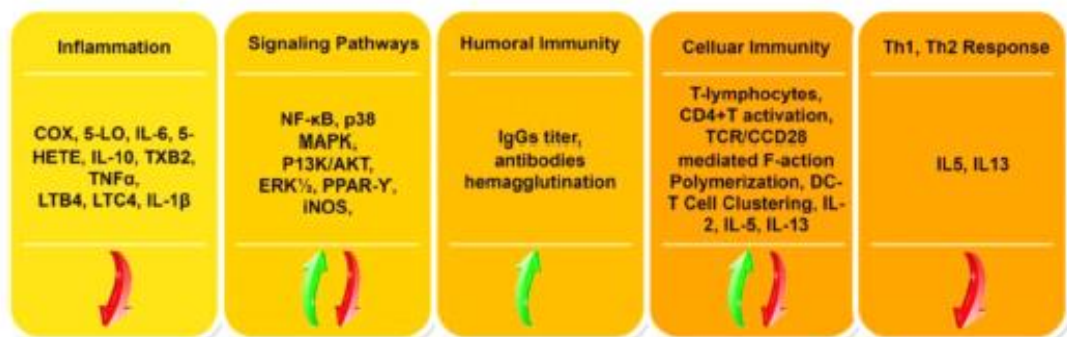
### 2.3.1 Efek *Nigella Sativa* Terhadap Penurunan Sitokin

Efek thymoquinone pada tingkat sitokin hipokampus, status stres oksidatif dan defisit memori otak yang disebabkan oleh lipopolisakarida pada tikus. Melindungi dari cedera oksidatif dan sifat penghambatan antioksidan anti-inflamasi dan *asetil kolinesterase* (AChE) dapat membalikkan kerusakan memori. Jadi peneliti menemukan bahwa thymoquinone (TQ) mengerahkan efek anti-inflamasi dan neuroprotektif. Secara tradisional dan eksperimental, NS dan TQ telah digunakan untuk efek terapeutiknya pada banyak penyakit degeneratif seperti Parkinson, DA dan skizofrenia. Temuan penelitian saat ini menunjukkan bahwa TQ meningkatkan pembelajaran dan menurunkan gangguan memori yang disebabkan oleh LPS pada tikus.

Dengan melemahkan kadar sitokin hipokampus dan kerusakan oksidatif jaringan otak. (Bargi *et al.*, 2017)

Timoquinon adalah fitokimia antioksidan yang telah terbukti dapat menghambat peradangan saraf. Salah satu penelitian menunjukkan bahwa thymoquinone menghambat peradangan saraf yang bergantung pada NF- $\kappa$ B di mikroglia BV2, dengan menargetkan jalur antioksidan yang melibatkan aktivasi nuclear erythroid 2 related factor 2/ antioxidant response element (ARE) (Nrf2/ARE) mungkin menghasilkan penghambatan peradangan saraf yang dimediasi oleh NF- $\kappa$ B. Timoquinon menurunkan kadar mRNA TNF  $\alpha$ , IL-6 dan IL-1 $\beta$  pada mikroglia primer tikus yang diaktivasi LPS. (Lepiarz *et al.*, 2017)

**Gambar 10 Respons timokuinon di bawah pengaruh aktivitas imunomodulator dan antiinflamasiya**(Kulyar *et al.*, 2020)



Studi lainnya, mengevaluasi peran anti-inflamasi potensial dari TQ pada sel mikroglia tikus BV-2 yang distimulasi lipopolisakarida(LPS). Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa TQ efektif mengurangi NO $_2^-$  dengan IC $_{50}$  5,04  $\mu$ M, relatif terhadap inhibitor iNOS selektif LNIL-L-N6- (1-iminoethyl) lisin (IC $_{50}$  4,09  $\mu$ M). Selain itu, mengevaluasi efek anti-inflamasi dari TQ sembilan puluh enam (96) sitokin menggunakan array protein antibodi rayBio AAM-CYT-3 dan 4 sitokin. Dengan adanya LPS [1  $\mu$ g / ml],

sel BV-2 menghasilkan peningkatan tajam dalam sitokin proinflamasi spesifik seperti IL-6 kemokin, IL-12p40 / 70, CCL12 / MCP-5, CCL2 / MCP-1, dan G-CSF yang dilemahkan dengan penambahan TQ (10  $\mu$ M). (Taka *et al.*, 2015)

Pengaruh suplementasi NS pada inflamasi dan oksidatif sebagai indikator stres pada tinjauan sistematis dan meta-analisis terkontrol uji klinis menunjukkan penurunan yang signifikan dalam konsentrasi CRP. (Mohit *et al.*, 2020) Selain itu, penelitian pada tikus yang sepsis menunjukkan thymoquinone menekan respon inflamasi akut terhadap biomarker tahap awal dan mengurangi kematian terkait sepsis. Temuan ini menunjukkan timoquinon bisa menjadi nilai terapeutik potensial dalam pengelolaan sepsis. Timoquinon pada 1 mg / kg i.p. pos dosis infeksi mengakibatkan penghambatan yang signifikan dari tingkat sitokin, termasuk TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-2, IL-6 dan IL-10 (Alkharfy *et al.*, 2018)

### **2.3.2 Efektivitas *N. sativa* pada Pengobatan lainnya**

*N. sativa* (NS) atau *Black seed* dan minyaknya memiliki sejarah panjang dalam cerita rakyat penggunaan dalam peradaban India dan Arab sebagai makanan dan obat-obatan dan telah umum digunakan sebagai pengobatan untuk berbagai kondisi kesehatan yang berkaitan ke sistem pernafasan, saluran pencernaan, ginjal dan fungsi hati, sistem kardiovaskular, dan kekebalan tubuh dukungan sistem. NS mengandung banyak komponen aktif, seperti *thymoquinone* (TQ), alkaloid (*nigelllicines* dan *nigelledine*), saponin (*alfa-hederin*), flavonoid, protein, asam lemak, dan banyak lainnya, yang memiliki efek positif pada pasien pengobatan pasien dengan penyakit yang berbeda. (Tavakkoli *et al.*, 2017)

8 studi *in silico* telah menunjukkan bahwa beberapa senyawa NS, termasuk *nigelledine*,  $\alpha$ -*hederin*, *hederagenin*, *thymohydroquinone*, dan *thymoquinone*, memiliki afinitas tinggi hingga sedang dengan enzim dan protein SARS-CoV-2. Senyawa ini berpotensi menghambat replikasi SARS-CoV-2 dan keterikatan pada reseptor sel inang. (Koshak and Koshak, 2020) Salah satu review mengamati efek imunomodulator NS pada pandemi COVID-19 dan menemukan Thymoquinone, Nigellidine, dan  $\alpha$ -hederin dari NS pemberi pengaruh potensial dalam memperkuat respons imun pada dasar molekuler. (Kulyar *et al.*, 2020)

### **2.3.3 Efek samping *N. sativa***

Efek farmakologis dari ekstrak kasar biji (dan beberapa konstituen aktifnya, misalnya minyak atsiri dan timokuinon) memiliki perlindungan terhadap nefrotoksisitas dan hepatotoksisitas yang disebabkan oleh penyakit atau bahan kimia. Biji / minyaknya memiliki antiinflamasi, analgesik, aktivitas antipiretik, antimikroba dan antineoplastik. Minyak menurunkan tekanan darah dan meningkat pernafasan. Perlakuan tikus dengan ekstrak NS hingga 12 minggu telah dilaporkan menyebabkan perubahan dalam haemogram yang mencakup peningkatan volume sel yang dikemas (PCV) dan hemoglobin (Hb), dan penurunan konsentrasi plasma kolesterol, trigliserida dan glukosa. Biji dicirikan dengan tingkat toksisitas yang sangat rendah. Dua kasus dermatitis kontak pada dua orang telah dilaporkan setelah penggunaan topikal. Pemberian ekstrak biji atau minyaknya terbukti tidak menyebabkan efek samping yang signifikan pada fungsi hati atau ginjal. Tampaknya efek menguntungkan dari penggunaan biji-bijian dan timokuinon

mungkin terkait dengannya tindakan sitoprotektif dan antioksidan, dan efeknya pada beberapa mediator peradangan. (Ali and Blunden, 2003)

Dalam sebuah penelitian, *N. sativa* hingga 1 g · kg<sup>-1</sup> ditambahkan selama 28 hari, menghasilkan tidak ada perubahan pada tingkat enzim hati dan tidak ada efek toksik pada fungsi hati (Hamed, El-Rigal and Ali, 2013). Selain itu, toksisitas NSFO pada mencit dan tikus telah diuji, melalui penentuan nilai LD50 dan pemeriksaan kemungkinan perubahan biokimia, hematologi dan histopatologi. Tidak ada perubahan yang diamati pada tingkat enzim hati utama, termasuk AST, ALT, dan GGT dan modifikasi histopatologi (jantung, hati, ginjal dan pankreas) pada tikus. (Zaghlol *et al.*, 2012)

Salah satu studi menunjukkan bahwa ada kemungkinan besar interaksi obat yang dihasilkan dari pemberian bersama TQ atau bahan yang mengandung TQ dengan obat-obatan yang dimetabolisme oleh enzim CYP, khususnya CYP2C9. Thymoquinone (TQ) pada aktivitas metabolisme empat enzim metabolisme obat utama dalam mikrosom hati manusia, yaitu sitokrom P450 (CYP) 1A2, CYP2C9, CYP2D6 dan CYP3A4. Penghambatan aktivitas enzim CYP oleh TQ dievaluasi dengan menginkubasi substrat khas (fenacetin untuk CYP1A2, tolbutamide untuk CYP2C9, dextromethorphan untuk CYP2D6, dan testosteron untuk CYP3A4). (Albassam *et al.*, 2018)

Studi in vitro telah menunjukkan bahwa ekstrak *N. sativa* menghambat metabolisme sitokrom P-450 3A4, 2C9, 3A5 dan 3A7 yang dimediasi cDNA pada manusia karena itu dapat mempengaruhi dan / atau menghambat metabolisme berbagai obat. Studi in vitro baik dengan ekstrak metanol dan heksana *Nigella* meningkatkan permeasi amoksisilin secara signifikan (P

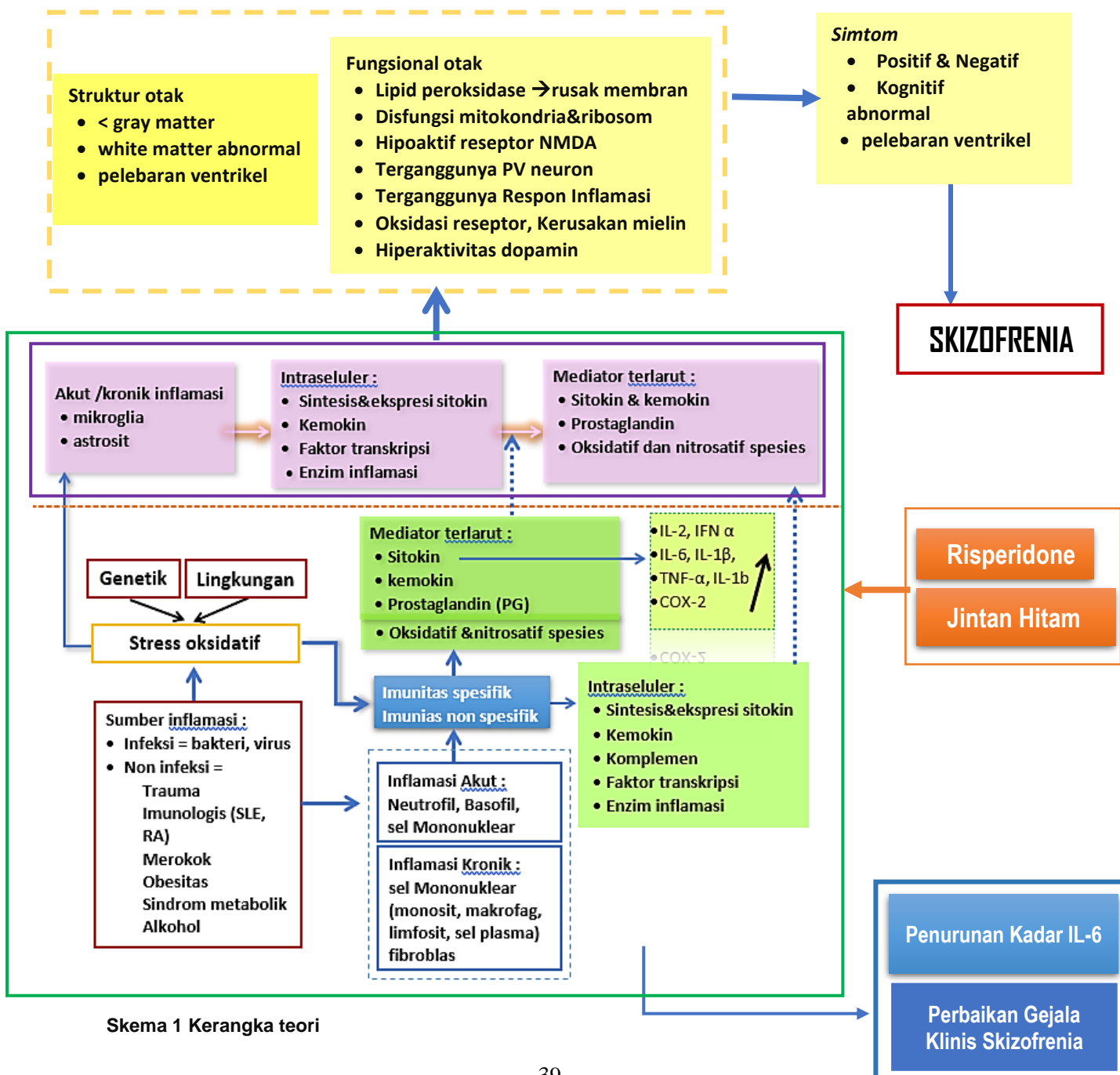
<0,001) dibandingkan dengan kontrol. Permeasi juga ditemukan lebih tinggi secara signifikan untuk ekstrak heksana ( $P < 0,001$ ) dibandingkan dengan ekstrak metanol pada tingkat dosis yang sama. Nigella meningkatkan kadar amoksisilin baik dalam penelitian *in vivo* maupun *in vitro*. (Ali *et al.*, 2012)

## BAB III

### KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP

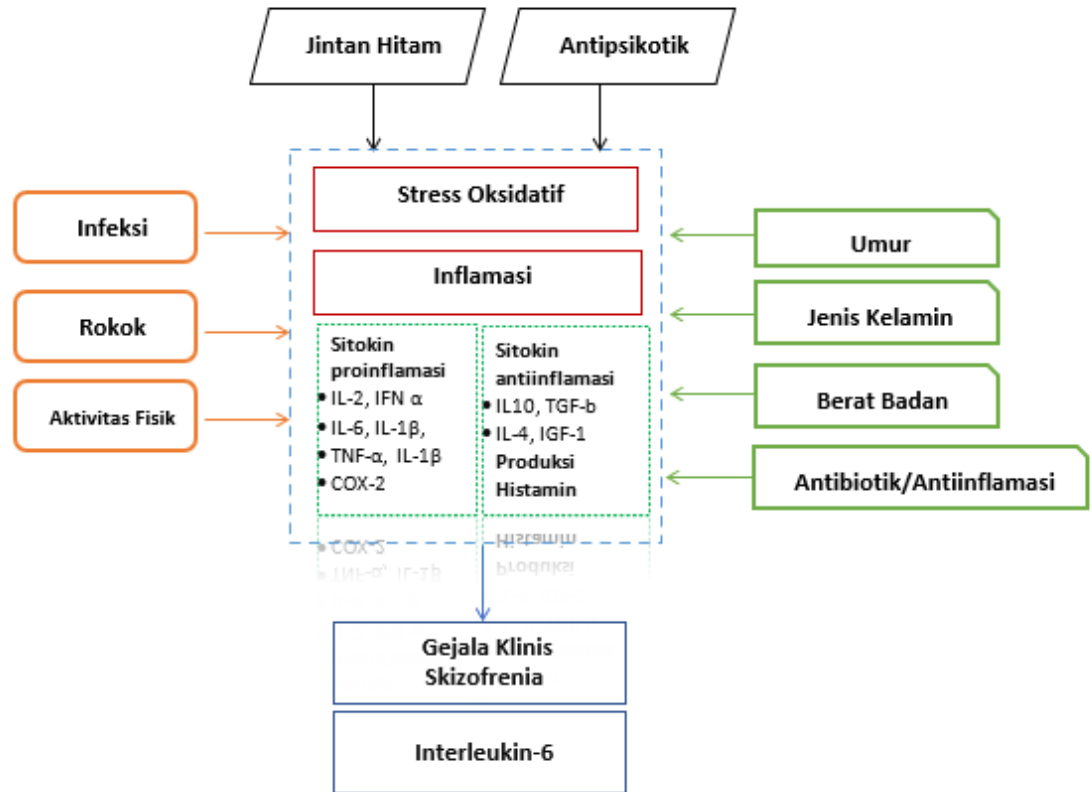
#### 3.1 Kerangka Teori

Berdasarkan teori yang telah dipaparkan dan ditelaah dari berbagai sumber, maka kerangka teori yang berhubungan dengan penelitian ini dapat dijabarkan pada skema berikut :








### 3.2 Kerangka Konsep

Berdasarkan kerangka teori yang dikemukakan di atas, maka disusunlah pola variabel sebagai berikut :



#### Keterangan :

-  = Variabel Antara
-  = Variabel Bebas
-  = Variabel Kendali
-  = Variabel Perancu
-  = Variabel Tergantung

Skema 2 Kerangka Konsep