

KARYA AKHIR

**EFEKTIFITAS PEMBERIAN RISPERIDONE TERHADAP
SKOR PANSS DAN KADAR INTERLEUKIN 6 PADA PASIEN
SKIZOFRENIA YANG TERKONFIRMASI COVID-19**

*The Effectiveness of Risperidone to PANSS score and IL-6 in
Confirmed COVID-19 Schizophrenic Patients*



Dessy Natalia

C 065171003

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JIWA

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

**EFEKTIFITAS PEMBERIAN RISPERIDONE TERHADAP
SKOR PANSS DAN KADAR INTERLEUKIN 6 PADA PASIEN
SKIZOFRENIA YANG TERKONFIRMASI COVID-19**

KARYA AKHIR

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Ilmu Kedokteran Jiwa

Disusun Dan Diajukan Oleh:

DESSY NATALIA

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS

PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JIWA

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

LEMBAR PENGESAHAN

**EFEKTIFITAS PEMBERIAN RISPERIDONE TERHADAP SKOR PASNSS DAN
KADAR INTERLEUKIN 6 PADA PASIEN KIZOFRENIA YANG TERKONFIRMASI
COVID-19**

*The Effectiness of Risperidone to PANSS score and IL-6 in Confirmed COVID-19
Schizophrenic Patients*

Disusun dan diajukan oleh:

**DESSY NATALIA
C065171003**


Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis-I Ilmu Kedokteran Jiwa
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal **19 OKTOBER 2021**

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing Utama


Pembimbing Anggota


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


dr. Hawaidah, Sp.KJ(K)
NIP. 19570718198802002

Kepala Program Studi

Dekan Fakultas kedokteran


Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ
NIP. 19700114 2001122001



Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K),M.Med. Ed
NIP. 19661231 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Dessy Natalia

NIM : C 065171003

Program Studi : Ilmu Kedokteran Jiwa

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis yang saya susun yang berjudul: “Efektifitas Pemberian Risperidone Terhadap Skor PANSS dan Kadar Interleukin 6 Pada Pasien Skizofrenia Yang Terkonfirmasi COVID-19”, 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, 19 Oktober 2021

Yang menyatakan,



SEPUILIR BIRU RUPIAH
10000
19/10/21
METERAI
TEMPEL
B67D0AJX237942482
Dessy Natalia

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kita panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas limpahan nikmat, berkah, dan rahmat-Nya sehingga dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“Efektifitas Pemberian Risperidone Terhadap Skor PANSS dan Kadar Interleukin 6 Pada Pasien Skizofrenia Yang Terkonfirmasi COVID-19”**, 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. Rasa Terima kasih bagi Rektor Universitas Hasanuddin Prof. Dr. Dwia Aries Tina Palubuhu, M.A dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Prof. dr. Budu, Ph.D. Sp.M, MMedEd.
2. Bapak Dr. dr. Sonny Teddy Lisal, Sp.KJ sebagai Ketua Departemen Psikiatri FK-UNHAS dan sekaligus sebagai pembimbing Utama yang telah sabar membimbing saya serta memberikan dukungan moril selama menjalani pendidikan

3. Ibu Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ sebagai Ketua Program Studi dan Penasihat Akademik yang selalu menjadi panutan, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada saya dalam berbagai kegiatan selama masa pendidikan
4. Ibu dr. Erlyn Limoa, Sp.KJ, Ph.D sebagai Sekretaris Program Studi dan sekaligus sebagai penguji Internal, yang telah sabar membimbing saya serta memberikan dukungan selama menjalani pendidikan
5. Ibu dr. Hawaidah, Sp.KJ(K) sebagai Pembimbing anggota, serta Bapak Dr. dr. Arifin Seweng, MPH sebagai Pembimbing Statistik yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga tanpa kenal lelah dalam memberikan bimbingan kepada saya dalam proses penyusunan tesis ini.
6. Ibu Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK penguji Eksternal tesis saya yang penuh kesabaran, memberikan saran-saran, dan arahan yang bermanfaat sehingga mendorong saya untuk menyempurnakan tesis ini.
7. Guru besar di Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa, Bapak Prof. dr. Andi Jayalangkara Tanra, Ph.D, Sp.KJ(K). yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada saya dalam berbagai kegiatan selama masa pendidikan.
8. Kepada Guru saya yang tercinta (Ayahanda Mertua terkasih) Alm dr. Theodorus Singara, SpKJ(K). Terima kasih untuk segala ilmu maupun

ajaran, nasihat, perhatian dan kasih sayang yang telah diberikan kepada saya selama ini.

9. Seluruh supervisor dan staf dosen Alm Prof. dr. Nur Aeni A. M. Fattah, SpKJ(K), Alm Dr. dr. H. M. Faisal Idrus, Sp.KJ(K), dr. Wempy Thioritz, Sp.KJ(K) , dr. Hawaidah, Sp.KJ(K), dr. Rabiah Tanthawie, Sp.KJ, dr. Fanny Wijaya, Sp.KJ, dr. Irma Santy, Sp.KJ, dr. Agus Japari, M.Kes. Sp.KJ, dr. Hj. Hidajah, M.Kes, Sp.KJ, dr. A Suheyra Syauki, M.Kes. Sp.KJ, dr. Nurindah Kadir, M.Kes. Sp.KJ, dr. Kristian Liaury, PhD. Sp.KJ, dr. Rinvil Renaldi, M.Kes. Sp.KJ(K), dr. Indrawaty Suhuyanli, M.Kes. Sp.KJ, dr. Ifa Tunisya, Sp.KJ, Bapak Riyadi, S. Psi.,M.M.Psi dan staf administrasi Psikiatri FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan motivasi kepada saya selama pendidikan.
10. Teman-teman seangkatan, dr. Ahmad Andi Sameggu, dr. Andi Nursabhrina Julianti, dr. Novianti Hajai, dr. Edy Husnul Mujahid, dr.Sri Purwatiningsih, yang bersama-sama selama pendidikan, dalam keadaan suka maupun duka, dengan rasa persaudaran saling membantu dan saling memberikan semangat selama masa pendidikan.
11. Teman-teman Residen Psikiatri yang telah memberikan dukungan dan bantuan selama masa pendidikan.
12. Kedua orang tua ayahanda Ibrahlim Taher dan Ibunda Lindawati, Ibunda Mertua Prof. Dr. drg. Sherly Horax, MS atas kasih sayang, dukungan, dan terutama doa yang senantiasa diberikan sehingga bisa

melewati masa pendidikan ini. Suami tercinta dr. Arie Rafael Singara, Sp.B dan anak-anak tersayang Aldric Gabriel Singara dan Aldred Benedict Singara atas pengertiannya, semangat, dan doa yang selalu diberikan. Adik terkasih dr. Elvira Ong, walaupun jarak memisahkan kami, tetapi semangat, perhatian dan doanya tiada henti diberikan kepada saya.

13. Seluruh responden penelitian yang telah turut dalam penelitian ini. Pihak RS Unhas dan Residen / MPPDS Fakultas Kedokteran Unhas atas bantuannya selama masa penelitian.
14. 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, Oktober 2021



Dessy Natalia

ABSTRAK

Dessy Natalia, Efektifitas Pemberian Risperidone Terhadap Skor PANSS dan Kadar Interleukin 6 Pada Pasien Skizofrenia Yang Terkonfirmasi COVID-19.
(Dibimbing Oleh Sonny Teddy Lisal, Hawaidah dan Arifin Seweng)

Tujuan: Tujuan penelitian yaitu untuk mengetahui Efektivitas pemberian risperidone terhadap skor PANSS dan Kadar Interleukin 6 pada pasien Skizofrenia yang terkonfirmasi COVID-19.

Metode: Jenis penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan desain penelitian cohort prospektif. Populasi penelitian adalah pasien Skizofrenia dengan dan tanpa COVID-19 rawat inap. Sampel berupa pasien Skizofrenia dengan COVID-19 gejala ringan-sedang dan tidak bergejala dan pasien skizofrenia tanpa COVID-19 yang menjalani rawat inap serta memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi dengan jumlah sampel sebanyak 22 untuk masing-masing kelompok. Pengambilan sampel untuk masing-masing kelompok dilakukan dengan cara consecutive sampling. Instrumen penelitian berupa Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) dan Pemeriksaan serum Elisa Interleukin 6 (IL-6).

Hasil: Pada penelitian ini kelompok perlakuan didapatkan Mean IL-6 Post ditemukan signifikan lebih rendah dibandingkan Pre, yaitu 23,0 dibandingkan 26,1 ($p < 0,001$), sedangkan pada kelompok kontrol Mean IL-6 Post (4 minggu) ditemukan signifikan lebih rendah dibandingkan Pre (*baseline*), yaitu 19,3 dibandingkan 21,0 ($p < 0,001$). kadar serum IL-6 tampaknya menjadi biomarker prognostik yang berguna pada pasien dengan diagnosis penyakit COVID-19. Titik batas 35 pg/mL dapat dengan jelas membedakan pasien Persentase pasien dengan penyakit yang lebih parah.

Kesimpulan: Dari Penelitian ini diperoleh bahwa pasien skizofrenia yang terkonfirmasi COVID-19 mendapatkan terapi COVID-19 berupa kombinasi antara antipsikotik dan antiviral, kadar IL-6 kurang dari 35 pg/mL menunjukkan peran antipsikotik (Risperidone) dan antivirus dalam penurunan IL-6

Kata Kunci: COVID-19; Risperidone; Skizofrenia; Positive and Negative Syndrome Scale, Interleukin-6

ABSTRACT

Dessy Natalia, The Effectiness of Risperidone to PANSS score and IL-6 in Confirmed COVID-19 Schizophrenic Patients. (Supervised by Sonny Teddy Lisal, Hawaidah, Arifin Seweng)

Objective: The purpose aim of the study was to determine the effectiveness of risperidone on PANSS scores and Interleukin 6 (IL-6) levels in Schizophrenia patients with confirmed COVID-19.

Methods: The type of this study was analytical observational with a prospective cohort design. The subjects were inpatient Schizophrenia patients with and without COVID-19, mild-moderate and asymptomatic COVID-19 and schizophrenic patients without COVID-19 who were hospitalized and met the inclusion and the exclusion criteria with a total subjects of 22 for each group. Consecutive sampling the study instruments were the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and Elisa Interleukin 6 (IL-6) serum. **Results:** In the positive COVID-19 group, it was found that the Mean IL-6 Post was significantly lower than Pre, which was 23.0 compared to 26.1 ($p < 0.001$), while in the control group, the Mean IL-6 Post (four weeks) was significantly lower than Pre (baseline), which was 19.3 versus 21.0 ($p < 0.001$). Serum IL-6 levels appeared to be a useful prognostic biomarker in patients with a diagnosis of COVID-19 disease. The cut-off point of 35 pg/mL could differentiate mild-moderate patients from the more severe patients.

Conclusion: We discovered that schizophrenia patients with verified positive COVID-19 received COVID-19 therapy in the form of a combination of antipsychotic and antivirals, were lower than 35 pg/mL, with indicate the role of antipsychotic (risperidone) and antiviral in reduction IL-6 level.

Keywords: : COVID-19; Risperidone; Schizophrenia; Positive and Negative Syndrome Scale, Interleukin-6

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA	ii
KATA PENGANTAR	iii
ABSTRAK INDONESIA	vii
ABSTRACT ENGLISH.....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GRAFIK.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR SINGKATAN.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.4 Manfaat Penelitian	6
1.5 Hipotesa Penelitian	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 COVID-19	8
2.2 Virologi COVID-19.....	8
2.3 Infeksi COVID-19	10

2.4	Imunopatogenesis COVID-19 terhadap system imun.....	11
2.5	Diagnosis	14
2.6	Skizofrenia	15
2.7	<i>Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)</i>	24
2.8	Risperidone.....	26
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP		31
3.1	Kerangka Teori	31
3.2	Kerangka Konsep.....	32
BAB IV METODE PENELITIAN		33
4.1	Desain Penelitian	33
4.2	Tempat dan Waktu Penelitian	33
4.3	Populasi dan Sampel Penelitian.....	33
4.4	Kriteria Seleksi	35
4.5	Jenis Data dan Instrumen Penelitian.....	36
4.6	Manajemen Penelitian.....	36
4.7	Izin Penelitian dan Kelaikan Etik (<i>Ethical Clearence</i>)	40
4.8	Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	41
4.9	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	41
4.10	Alur Penelitian.....	44
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN.....		45
5.1	Hasil Penelitian.....	45
5.2	Pembahasan.....	58
BAB VI KESIMPULAN, KETERBATASAN DAN SARAN.....		66

6.1	Kesimpulan.....	66
6.2	Keterbatasan Penelitian.....	66
6.3	Saran.....	67
	DAFTAR PUSTAKA.....	68
	LAMPIRAN	74

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1 Ilustrasi Skematik Coronavirus	9
Gambar 2 Immunopatogi pada infeksi COVID-19	11

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 5.1 Statistik Diskriptif Variabel Penelitian	46
Tabel 5.2 Statistik Kategori Variabel Penelitian.....	47
Tabel 5.3 Perbandingan PANSS dan IL-6 Pre dengan Post	48
Tabel 5.4 Perbandingan PANSS dan IL-6 Pre dengan Post menurut Jenis Kelamin.....	49
Tabel 5.5 Perbandingan PANSS dan IL-6 Pre dengan Post menurut Umur	50
Tabel 5.6 Perbandingan PANSS dan IL-6 Pre dengan Post menurut PCR.....	52
Tabel 5.7 Perbandingan Selisih PANSS dan IL-6 Pre - Post menurut Jenis Kelamin.....	53
Tabel 5.8 Perbandingan Selisih PANSS dan IL-6 Pre - Post menurut Umur.....	54
Tabel 5.9 Perbandingan Selisih PANSS dan IL-6 Pre - Post menurut PCR.....	55

DAFTAR GRAFIK

	Halaman
Grafik 5.1 Perbandingan PANSS Pre dan Post.....	56
Grafik 5.2 Perbandingan IL-6 Pre dan Post	56
Grafik 5.3 Perbandingan Selisih PANSS menurut PCR	57
Grafik 5.4 Perbandingan Selisih IL-6 menurut PCR	57

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 <i>Positive and Negative Syndrome Scale</i> (PANSS)	74
Lampiran 2 Rekomendasi Persetujuan Etik	76
Lampiran 3 Surat Izin Penelitian Laboratorium Penelitian RSUH	77
Lampiran 4 Rekomendasi Persetujuan Etik RSKD	78

DAFTAR SINGKATAN

ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
CCL2	C–C motif chemokine ligand 2
CCL-3	C–C motif chemokine ligand 3
CCL-5	C–C motif chemokine ligand 5
COVID-19	Coronavirus disease-19
CRP	C-reactive Protein
CXCL-8	C-X-C motif chemokine ligand 8
CXCL-10	C-X-C motif chemokine ligand 10
DSM	The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
E	Envelope
HE	Hemagglutinin Esterase
KKMMD	Kedaruratan Kesehatan Masyarakat Yang Meresahkan Dunia
RSKD	Rumah Sakit Khusus Daerah
RIG-I	Retinoic Acid-Inducible Gene I
PGE2	Prostaglandin E2
S	Spike
SARS-Cov-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SSP	Susunan Saraf Pusat

MDA5	Melanoma Differentiation Associated Protein 5
WHO	World Health Organization
NETs	Neutrophil Extracellular Traps
ICD	International Classification of Diseases
IL-1	Interleukin-1
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
IL-10	Interleukin-10
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GM-CSF	Granulocyte Macrophage-colony Stimulating Factor
IL-1 β	Interleukin -1 Beta
IP 10	Interferon Inducible Protein-10
TNF- α	Tumor Necrosis Factor-alpha
M	Membran
MCP1	Monocyte Chemotactic Protein 1
N	Nucleocapsid
PANSS	The Positive And Negative Sydrome Scale
PPDGJ	Pedoman dan Penggolongan Diagnosis Gangguan Jiwa
PHEIC	Public Health Emergency of International Concern

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG

Wabah COVID-19 yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-Cov-2) muncul di Wuhan, Cina, menyebar ke seluruh negara sejak akhir Desember 2019 dan telah menarik perhatian besar dari seluruh dunia. (WHO.,2020) Kasus COVID-19 di Indonesia pertama kali di laporkan pada tanggal 2 Maret 2020 sebanyak 2 kasus dan sampai saat ini, jumlah kasus semakin meningkat. Dilaporkan hingga 23 Maret 2021 di 34 Provinsi, sebanyak 1.505.775 kasus konfirmasi positif 142.695 kasus sembuh dan 40.754 jiwa meninggal akibat penyakit ini. (Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19.,2020). Sulawesi Selatan menempati urutan kelima jumlah kasus terkonfirmasi positif sebanyak 39.703 (4,5%), sembuh 33.156 kasus (83,5%) dan meninggal 675 kasus (1,7%) (SulSelTanggapCOVID-19., 2021)

Manifestasi klinis yang paling sering ditemukan pada infeksi COVID-19 berupa batuk, demam, dan sekitar 8-19% mengalami progresi hingga menyebabkan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), terutama pada pasien usia lanjut dan pasien dengan multi komorbid. Juga dilaporkan adanya limfopenia, peningkatan *C-reactive protein* (CRP), sitokin-sitokin proinflamasi, feritin, D-dimer dan

secara histopatologi ditemukan adanya infiltrat pada jaringan paru yang didominasi oleh monosit, makrofag, limfosit, vaskulitis dan hiperkoagulabilitas. Kerusakan alveolar yang difus, hiperplasia fokal pneumosit dengan infiltrasi sel-sel pro-inflammasi dan trombosis intravaskuler menyebabkan gangguan pertukaran gas alveolar paru. (Felsentein et al., 2020).

Partikel coronavirus dapat ditemukan dalam makrofag namun masih belum diketahui apakah akibat infeksi langsung oleh virus atau akibat proses fagositosis.(Chen et al.,2020) Hal tersebut akan mengaktifasi reseptor inflammasom NLRP3 sel monosit/makrofag yang pada akhirnya akan terjadi pelepasan berbagai sitokin proinflammasi dalam jumlah yang banyak (IL-6, GM-CSF, IL-1B, TNF, CXCL-8, CCL-3) menyebabkan badai sitokin. (Sokolowska et al.,2020).

Penelitian Geo menunjukkan peningkatan kadar Sitokin khususnya IL-6 yang berhubungan langsung dengan tingkat keparahan penyakit. (Gao et al., 2020) Studi lain menunjukkan bahwa IL-6 merupakan biomarker yang efektif pada SARS-CoV-2 dan mungkin dapat memprediksi dari gagal nafas dengan tingkat akurasi yang cukup tinggi dan dapat membantu dokter mengalokasikan pasien dengan benar pada tahap awal.(Herold., 2020). Kadar serum IL-6 menjadi biomarker prognostik yang berguna pada pasien dengan diagnosis penyakit COVID-19. Titik batas 35 pg/mL dapat dengan

jelas membedakan pasien dengan penyakit yang lebih parah. (Jose et al.,2020)

COVID-19 ditandai oleh kompleksitas, termasuk transmisi dari manusia ke manusia, transmisi pembawa tanpa gejala dan efisiensi transmisi yang tinggi, yang dapat menyebabkan pandemi di seluruh dunia. (WHO.,2020). Pasien dengan gangguan mental berat lebih rentan terhadap infeksi karena berbagai alasan, beberapa terkait dengan adanya penyakit yang mendasari dan beberapa karena faktor lingkungan termasuk ketidakamanan perumahan, merokok, akses yang buruk ke fasilitas kesehatan, dan akibat pengobatan yang digunakan untuk mengobati gangguan tersebut. Peningkatan kerentanan terhadap infeksi saluran pernafasan ini dapat berkontribusi pada risiko infeksi COVID-19 pada pasien dengan penyakit mental yang berat atau yang berada dalam perawatan rawat inap. (May et al.,2020)

Berdasarkan harian Kompas.com edisi 2 Januari 2021 memberitakan bahwa 80 pasien dengan gangguan jiwa di Rumah Sakit Khusus Daerah (RSKD) Dadi Provinsi Sulawesi Selatan, Makassar positif terpapar COVID-19 sejak bulan Desember 2020 dan umumnya berstatus tanpa gejala, Pasien tersebut mendapatkan terapi anti-psikotik tipikal dan atipikal antara lain: Haloperidol, Chlorpromazine, Risperidone dan Clozapin.

Skizofrenia merupakan gangguan mental kronik yang ditandai dengan banyak gejala seperti halusinasi, delusi, pikiran kacau, dan gangguan fungsi kognitif (Patel et al., 2014). Etiologi skizofrenia sendiri belum terlalu banyak dipahami. Hipotesis yang sering muncul adalah mekanisme biologi seperti sistem metabolik atau sistem imun terlibat pada patofisiologi skizofrenia. Pada saat ini beberapa proses seperti inflamasi, stres oksidatif, interaksi kompleks neurotransmitter telah ditemukan terlibat dengan patofisiologi skizofrenia (Amir, 2011).

Pelepasan sitokin proinflamasi dan radikal bebas terkait mikroglia yang teraktivasi berhubungan dengan patofisiologi skizofrenia. Hal ini juga ditemukan pada pemeriksaan jaringan otak postmortem. (Akira Monji et al., 2011). Peningkatan beberapa pertanda inflamasi di serum dan CSF seperti prostaglandin E2 (PGE2), Creactive protein (CRP), dan beberapa sitokin proinflamasi seperti interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-8, dan tumor necrosis factor (TNF) α juga diamati di pasien skizofrenia (Muller et al., 2015). Keterlibatan sistem imun diduga berhubungan dengan patogenesis skizofrenia khususnya yang berkaitan dengan gejala negatif dan disfungsi kognitif (Meyer et al 2011). Disregulasi sistem imun ini dapat berkaitan dengan kejadian, faktor resiko ataupun respon terapi pada pasien skizofrenia (Radtke et al., 2017).

Pengobatan antipsikotik adalah pengobatan pilihan untuk skizofrenia. Risperidone obat antipsikotik generasi kedua yang efektif

untuk gejala positif dan negative pada skizofrenia. Efek samping terhadap obat tersebut ringan dan umumnya tidak mengganggu fungsi kognitif. Beberapa mekanisme dimana risperidone dapat menurunkan tingkat IL-6. Bukti yang terkumpul telah menunjukkan bahwa astrosit dapat menguatkan respon inflamasi di SSP, sebuah fenomena yang terkait erat dengan neurobiologi dan perkembangan gangguan neuropsikiatri. Bobermin mengamati bahwa risperidone memiliki anti-inflamasi pada astroglia C6, menurunkan pelepasan IL-6.

Adanya proses inflamasi yang serupa pada pasien Skizofrenia dan SARS CoV-2, yaitu peningkatan beberapa pertanda inflamasi dan sitokin proinflamasi seperti interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-8, dan tumor necrosis factor (TNF) α . Maka peneliti tertarik untuk melihat hubungan kadar IL-6 dengan efektivitas pemberian terapi risperidone dan skor PANSS pada pasien Skizofrenia yang terkonfirmasi COVID-19

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah diatas dapat dirumuskan pertanyaan sebagai berikut ” Apakah pemberian risperidone efektif dalam menurunkan kadar Interleukin 6 dan perbaikan skor PANSS pada pasien Skizofrenia yang terkonfirmasi COVID-19?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui Efektifitas pemberian risperidone terhadap skor PANSS dan Kadar Interleukin 6 pada pasien Skizofrenia yang terkonfirmasi COVID-19

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Membandingkan skor PANSS pre dan post setelah mendapatkan terapi risperidone.
2. Membandingkan kadar Interleukin 6 pre dan post setelah mendapatkan terapi risperidone.
3. Membandingkan skor PANSS antara pasien skizofrenia yang terkonfirmasi COVID-19 dengan yang tidak terkonfirmasi COVID-19.
4. Membandingkan Interleukin 6 antara pasien skizofrenia yang terkonfirmasi COVID-19 dengan yang tidak terkonfirmasi COVID-19.
5. Menilai perubahan antara PANSS dan Interleukin 6 berdasarkan jenis kelamin dan umur.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi ilmiah terkait efektifitas pemberian risperidone terhadap skor PANSS, Kadar Interleukin 6 pada pasien Skizofrenia yang terkonfirmasi COVID-19

2. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar penelitian lebih lanjut dalam bidang psikiatri biologi, khususnya dalam mendukung teori neuroinflamasi sebagai salah satu hipotesis patogenesis skizofrenia.
3. Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk mengembangkan deteksi dan penatalaksanaan pasien skizofrenia yang terkonfirmasi SARS CoV2

1.5 Hipotesis Penelitian

Kadar Interleukin 6 sesudah terapi Risperidone lebih rendah dibandingkan dengan sebelum terapi baik pada pasien Skizofrenia yang terkonfirmasi COVID-19 maupun yang tidak terkonfirmasi COVID-19

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 COVID-19

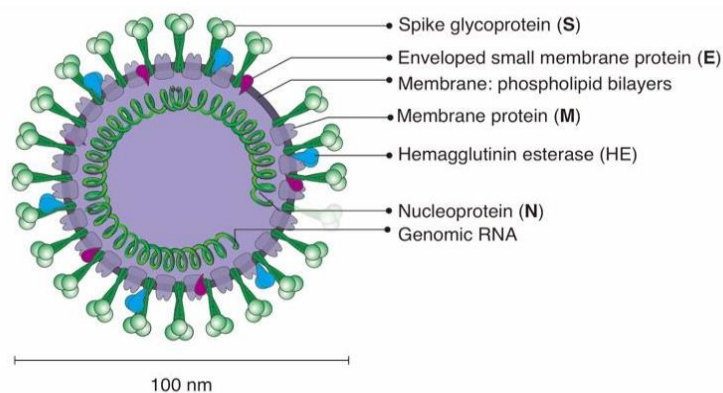
Pada awal tahun 2020, COVID-19 menjadi masalah kesehatan dunia. Kasus ini diawali dengan informasi dari World Health Organization (WHO) pada tanggal 31 Desember 2019 yang menyebutkan adanya kasus kluster pneumonia dengan etiologi yang tidak jelas di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, China. Kasus ini terus berkembang hingga akhirnya diketahui bahwa penyebab kluster pneumonia ini adalah novel coronavirus. Kasus ini terus berkembang hingga adanya laporan kematian dan terjadi importasi di luar China. Pada tanggal 30 Januari 2020, WHO menetapkan COVID-19 sebagai Public Health Emergency of International Concern (PHEIC)/ Kedaruratan Kesehatan Masyarakat Yang Meresahkan Dunia (KKMMD). Pada tanggal 12 Februari 2020, WHO resmi menetapkan penyakit novel coronavirus pada manusia ini dengan sebutan Coronavirus Disease (COVID-19).

2.2 Virologi COVID-19

Virus merupakan mikroorganisme intraseluler obligat yang hidup di dalam sel, dan menggunakan komponen asam nukleat dan protein sel host untuk bereplikasi dan menyebar. Virus menginfeksi sel dengan menggunakan molekul pada permukaan sel sebagai reseptor untuk masuk ke dalam sel. Replikasi virus mengganggu fungsi dan sintesis

protein sel normal menyebabkan kerusakan dan kematian/lisis sel yang terinfeksi. (Abbas et al., 2012)

Virus SARS-CoV-2 merupakan famili dari *coronaviridae* dengan genus betacoronavirus, dan merupakan virus single stranded RNA, dengan ukuran diameter 120-220 nm. (Sariol A et al., 2020; Moenadjat Y., 2020) Struktur virus terdiri dari *spike* (S), *envelope* (E), membran (M), *nucleocapsid* (N) dan protein asesori lainnya. Glikoprotein S dan *hemagglutinin esterase* (HE) merupakan komponen yang berperan penting dalam patogenesis dan fusi virus ke dalam sel host. Glikoprotein S memiliki afinitas yang tinggi terhadap reseptor ACE2 pada permukaan sel, sementara HE berperan melalui ikatannya dengan asam sialik pada permukaan sel host. Genom coronavirus terdiri dari protein struktural dan nonstruktural. Protein nonstruktural 14 (nsp 14), berperan dalam tingginya angka replikasi virus. (Sariol et al., 2020)



Gambar 1, Ilustrasi skematik coronavirus.

2.3. Infeksi COVID-19

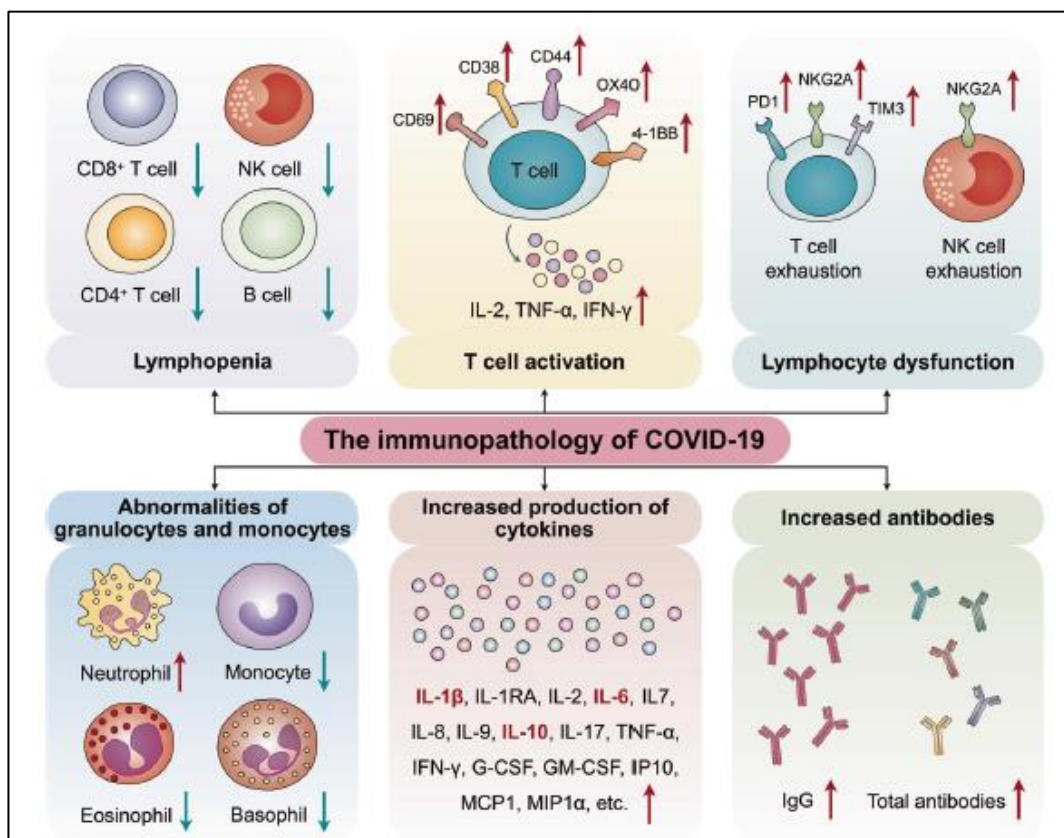
Tahapan yang terjadi pertama kali yaitu ketika sel-sel imun mengidentifikasi virus, melalui PAMPs pada virus, berikatan dengan PRRs pada sel-sel imun yang kemudian mengaktifasi sistem imun. RNA virus SARS-CoV-2 dikenali melalui endosomal RNA PRRs yaitu TLR 3 dan 7, *retinoic acid-inducible gene 1* (RIG-I), *melanoma differentiation associated protein 5* (MDA5), yang akan meningkatkan ekspresi TNF- α dan sitokin-sitokin (IL-1, IL-6, TNF- α melalui NF κ B) dan kemokin (seperti CCL2, CCL3, CCL5 dan CXCL10) proinflammasi lainnya. Sitokin proinflammasi tersebut akan mengamplifikasi dan mengaktifkan respon imun innate dan adaptif lebih lanjut untuk meningkatkan *clearance* patogen. Sel-sel imunitas adaptif yang teraktifasi berperan menyebabkan inflammasi sekitar 7-10 hari setelah infeksi. Sel limfosit T berperan penting terhadap respon antivirus, dimana sel T CD4 berperan menghasilkan sitokin proinflammasi, CD8 memediasi proses sitotoksitas dan aktivasi sel B berperan dalam produksi antibodi. (Felsenstein et al., 2020)

Respon inflammasi setelah infeksi virus merupakan suatu proses fisiologis tubuh untuk mengeliminasi virus dan memperbaiki jaringan yang rusak akibat infeksi. Respon inflammasi berbanding lurus dengan beratnya infeksi, virulensi dan sistem imun host. Semakin tinggi virulensi dan kerusakan jaringan yang terjadi,

semakin luas respon inflammasi yang ditimbulkan, dan apabila tidak terkontrol dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan organ atau yang dikenal sebagai *systemic inflammatory response syndrome (SIRS)*.

2.4. Immunopatogenesis Covid 19 terhadap Sistem Imun

Infeksi virus SARS-CoV-2 mengganggu respon imun normal, dimana terjadi limfopenia, aktivasi dan disfungsi limfosit, abnormalitas granulosit dan monosit, peningkatan produksi sitokin dan peningkatan antibody (Yang et al,2020)



Gambar 2, Immunopatologi pada infeksi COVID-19

a) Abnormalitas granulosit dan monosit/makrofag.

Pada infeksi covid 19 berat, ditemukan peningkatan kadar neutrofil, dan penurunan eosinofil, basofil dan monosit. (Yang et al,2020) Neutrofil merupakan salah satu leukosit yang dominan mengfiltrasi jaringan paru pada kasus infeksi COVID-19 yang berat. Neutrofil yang teraktifasi akibat inflammasi sistemik, akan mengeluarkan *neutrophil extracellular traps* (NETs), dimana pembentukan NET ini dikaitkan dengan infeksi COVID-19 yang berat dan kondisi ARDS. (Sokolowska M et al., 2020) Peningkatan neutrofil dan rasio neutrofil/limfosit yang signifikan dapat digunakan sebagai indikator infeksi covid 19 yang berat dengan *outcome* klinis yang buruk. (Yang et al., 2020)

Monosit/makrofag dan sel dendritik berperan penting dalam respon anti-virus sebagai penghubung antara sistem imun innate dan adaptif. (Sokolowska et al., 2020) Suatu penelitian *in vitro* melaporkan bahwa efisiensi sel makrofag yang terinfeksi coronavirus berkorelasi negatif terhadap produksi INF- α . (Yilla et al. 2005) Coronavirus dapat menurunkan respon anti-virus dengan cara memproduksi berbagai protein non struktural yang dapat menghambat produksi IFN (penghambatan reseptor IRF3 dan IRF7) dan/atau proses signalling IFN (penghambatan STAT-1). (Kindler et al., 2016) Penelitian lebih lanjut melaporkan

bahwa partikel coronavirus dapat ditemukan dalam makrofag namun masih belum diketahui apakah akibat infeksi langsung oleh virus atau akibat proses fagositosis. (Chen et al., 2020) Hal tersebut akan mengaktifasi reseptor inflammasom NLRP3 sel monosit/makrofag yang pada akhirnya akan terjadi pelepasan berbagai sitokin proinflammasi dalam jumlah yang banyak (IL-6, GM-CSF, IL-1B, TNF, CXCL-8, CCL-3) menyebabkan badai sitokin. (Sokolowska et al.,2020) Overaktivasi makrofag yang pada akhirnya menyebabkan kematian sel makrofag berkontribusi terhadap peningkatan kadar ferritin plasma dan disregulasi metabolisme besi. Ferritin serum yang tinggi seringkali ditemukan pada infeksi COVID-19 yang berat. (Nairz et al., 2017)

Respon eosinofil terhadap infeksi COVID-19 dan mekanisme terjadinya eosinopenia masih belum jelas, namun dikaitkan dengan adanya peningkatan apoptosis dan penurunan eosinophilopoiesis. (Sokolowska et al., 2020)

b) Peningkatan produksi sitokin (Badai sitokin)

Badai sitokin, yang terjadi akibat peningkatan signifikan berbagai sitokin proinflammasi (seperti IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, *granulocyte-colony stimulating factor* [G-CSF], *granulocyte macrophage-colony stimulating factor* [GM-CSF],

interferon inducible protein-10 (IP10), monocyte chemotactic protein 1 [MCP1], macrophage inflammation protein-1 α , IFN- γ , dan TNF- α) ditemukan pada infeksi COVID-19 berat, terutama IL-1 β , IL-6, dan IL-10. (Yang et al., 2020)

2.5. Diagnosis

SARS-CoV-2 utamanya menginfeksi saluran pernapasan, namun dapat pula melibatkan sistem kardiovaskular, gastrointestinal, hingga sistem saraf. Gejala klinis umumnya tidak spesifik, mulai dari asimtomatik, ringan, hingga berat. Beberapa gejala yang umum ditemukan adalah demam, rasa lelah, dan batuk kering. Beberapa pasien mungkin mengalami rasa nyeri dan sakit, hidung tersumbat, pilek, nyeri kepala, konjungtivitis, sakit tenggorokan, sesak, diare, hilang penciuman dan pembauan atau ruam kulit. Pada kasus berat pasien akan mengalami Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), sepsis dan syok septik, gagal multiorgan, hingga berakibat kematian. Orang lanjut usia (lansia) dan orang dengan komorbid yang sudah ada sebelumnya seperti tekanan darah tinggi, gangguan jantung dan paru, diabetes dan kanker berisiko lebih besar mengalami keparahan. Namun, siapa pun dapat terkena COVID-19 dan menjadi sakit parah. Setiap orang yang mengalami demam dan/atau batuk disertai sesak napas sebaiknya memeriksakan diri ke dokter.

2.6 Skizofrenia

Gangguan jiwa (*mental disorder*) merupakan suatu keadaan seseorang yang mengalami *distress* (penderitaan, misalnya gelisah, cemas, sulit tidur) dan *disability* (hendaya/disfungsi, misalnya ketidakmampuan melakukan aktivitas sehari-hari untuk perawatan diri dan kelangsungan hidup). Gangguan jiwa dapat diamati dengan memperhatikan adanya perubahan pada aspek pikiran, perasaan, dan perilaku. Gejala-gejala yang timbul berupa sindrom pola perilaku/psikologik yang secara klinik bermakna dalam hal lamanya, intensitas, dan frekuensinya. Bentuk paling umum dan berat dari gangguan jiwa adalah skizofrenia. (Amir., 2010; Harold et al; Sinaga., 2007)

Pasien skizofrenia memperlihatkan gangguan pada berbagai aspek mental dan melibatkan berbagai fungsi area otak. Gejala skizofrenia dapat dibagi menjadi tiga kategori, yaitu:

1. Gejala positif; merupakan pikiran-pikiran atau persepsi-persepsi yang tidak biasa, antara lain halusinasi, delusi, kekacauan pikiran, atau gangguan psikomotor.
2. Gejala negatif; direpresentasikan oleh hilang atau berkurangnya kemampuan untuk menyusun rencana, berbicara, mengekspresikan emosi, atau menemukan kegembiraan dalam kehidupan sehari-hari.
3. Gejala kognitif; yaitu permasalahan yang berhubungan dengan perhatian, tipe-tipe ingatan tertentu dan fungsi yang memungkinkan

kita untuk merencanakan, mengorganisasikan sesuatu. (Sinaga, 2007)

Saat ini diagnosis gangguan jiwa didasarkan pada *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) V atau *International Classification of Diseases* (ICD) 10 yang kemudian dijabarkan dalam bentuk Pedoman dan Penggolongan Diagnosis Gangguan Jiwa (PPDGJ) III. Berdasarkan PPDGJ III, skizofrenia merupakan suatu deskripsi sindrom dengan variasi penyebab (banyak tidak diketahui) dan perjalanan penyakit (bersifat kronik atau “*deteriorating*”) yang luas serta sejumlah akibat yang tergantung pada perimbangan pengaruh genetik, fisik, dan sosial budaya. Pada umumnya ditandai oleh penyimpangan yang fundamental dan karakteristik dari pikiran dan persepsi, serta oleh afek yang tidak wajar (*inappropriate*: tidak sesuai) atau tumpul (*blunted*) hingga datar (*flat*). Kesadaran yang jernih (*clear consciousness*) dan kemampuan intelektual biasanya tetap terpelihara, walaupun kemunduran kognitif tertentu dapat berkembang kemudian (Berg et al., 2002)

Beberapa pedoman diagnostik skizofrenia ditampilkan berikut ini:

- Harus ada sedikitnya satu gejala berikut ini yang jelas (dan biasanya dua gejala jika kurang tajam/jelas): (Berg et al., 2002)
 - a. *Thought echo*: isi pikiran berulang atau bergema dalam kepalanya (tidak keras), dan isi pikiran ulangan, walaupun isinya sama, namun kualitasnya berbeda, atau

Thought insertion or withdrawal: isi pikiran yang asing dari luar masuk ke dalam pikirannya (*insertion*) atau isi pikirannya diambil keluar oleh sesuatu di luar dirinya (*withdrawal*), dan

Thought broadcasting: isi pikirannya tersiar keluar sehingga orang lain atau umum mengetahuinya

- b. *Delusion of control*: waham tentang dirinya dikendalikan oleh suatu kekuatan tertentu dari luar.

Delusion of influence: waham tentang dirinya dipengaruhi oleh suatu kekuatan tertentu dari luar

Delusion of passivity: waham tentang dirinya tidak berdaya dan pasrah terhadap suatu kekuatan dari luar

(tentang "dirinya": secara jelas merujuk ke pergerakan tubuh/anggota gerak atau ke pikiran, tindakan, atau penginderaan khusus)

Delusional perception: pengalaman inderawi yang tak wajar, yang bermakna sangat khas bagi dirinya, biasanya bersifat mistik atau mukjizat

- c. Halusinasi auditorik

Suara halusinasi yang berkomentar secara terus-menerus terhadap perilaku pasien atau

mendiskusikan perihal pasien di antara mereka sendiri (di antara berbagai suara yang berbicara) atau 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 dari dunia lain) Atau paling sedikit dua gejala di bawah ini yang harus selalu ada secara jelas
- e. Halusinasi yang menetap dari pancaindra 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
- f. Arus pikiran yang terputus (*break*) atau yang mengalami sisipan (*interpolasi*) yang berakibat inkoherensi atau pembicaraan yang tidak relevan, atau neologisme
- g. Perilaku katatonik, seperti keadaan gaduh gelisah (*excitement*), posisi tubuh tertentu (*posturing*), atau fleksibilitas cerea, negativisme, mutisme, dan stupor
- h. 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

- Adanya gejala-gejala khas tersebut di atas telah berlangsung selama kurun waktu satu bulan atau lebih (tidak berlaku untuk semua fase nonpsikotik prodromal)

Harus ada suatu perubahan yang konsisten dan bermakna dengan mutu keseluruhan (*overall quality*) dari beberapa aspek 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.

Etiologi dari penyakit ini sampai sekarang belum pasti, namun diduga melibatkan faktor biologi, psikososial, dan lingkungan. Faktor biologi di antaranya adalah ketidakseimbangan neurotransmitter, utamanya dopamin, yang dikaitkan dengan simptom-simptom yang ditemukan pada skizofrenia. Pada pasien skizofrenia didapatkan hiperfungsi dopamin pada sistem limbik, hipofungsi pada korteks frontal, dan hipofungsi glutamatergik, di samping pengaruh neurotransmitter lainnya. Hiperaktivitas atau hipoaktivitas suatu neurotransmitter jelas berhubungan dengan berbagai enzim yang terlibat dalam proses metabolismenya (sintesis dan inaktivasi/degradasi), sensitivitas/ekspresi reseptor post-sinaps dan transporter untuk proses *reuptake*. Kesemuanya itu tentu dipengaruhi oleh interaksi gen yang mengekspresikan protein-protein terkait (poligenetik). Faktor biologi lain yang berhubungan dengan

etiopatogenesis skizofrenia adalah perubahan imunologis yang dipengaruhi oleh terjadinya neuroinflamasi. Skizofrenia tidak terjadi sebagai akibat dari satu hipotesis etiologi yang berdiri sendiri, tetapi merupakan interaksi dari berbagai etiologi tersebut.

Inflamasi adalah salah satu respon utama dari sistem imun innate terhadap infeksi, kerusakan jaringan dan stress. Biasanya ditandai dengan bengkak dan kemerahan yang di timbulkan akibat beberapa faktor proinflamasi seperti prostaglandin, sitokin dan chemokines. Prostaglandin adalah mediator yang menyebabkan respon febris dan dilatasi pembuluh darah sedangkan chemokines menarik leukosit ke jaringan yang rusak. Sitokin berfungsi untuk meregulasi rekrutmen dan aktivasi dari limfosit serta diferensiasi sel imun termasuk induksi apoptosis sel dan menghambat sintesis protein. Pada kondisi normal inflamasi dikontrol oleh beberapa proses homeostasis yang membatasi proses inflamasi setelah dipicu oleh proinflamasi. Proses ini termasuk menghilangkan patogen dan berkontribusi terhadap perbaikan jaringan dan mencegah kerusakan jaringan yang sehat. Apabila proses ini terganggu maka proses inflamasi persisten terjadi.

Hubungan gangguan psikiatri dengan sistem imun telah banyak di pelajari. Beberapa studi terakhir menyebutkan hubungan sistem imun yang abnormal dengan patogenesis skizofrenia. Banyak yang mengaitkan skizofrenia dengan inflamasi kronis. Kelainan sistem imun terkait gen,

sitokin dan MHC sering dikaitkan dengan patogenesis skizofrenia. Peran sistem imun juga diperkuat dengan hubungan antara penyakit dan skizofrenia seperti penyakit autoimun, inflamasi neurotoksik neurodegenerasi dan penurunan neurogenesis. Sistem imun bersifat dinamis dan sensitif terhadap perubahan dan dapat berhubungan dengan predisposisi genetik, faktor resiko lingkungan, penyakit dan efek pengobatan antipsikotik. Skizofrenia juga dapat bertumpang tindih dengan gangguan lain seperti gangguan metabolik.

Patogenesis yang sering di ajukan adalah hipotesis epigenetik yaitu adanya agen infeksi atau lingkungan yang serangan kedua yang mengakibatkan gangguan berkembang dari kerentanan genetik yang diturunkan. Inflamasi masa prenatal sebagai faktor resiko terjadinya skizofrenia sudah menjadi bahasan ahli saat ini. Sejumlah studi melaporkan bahwa penderita skizofrenia memiliki tingkat konsentrasi sitokin inflamasi yang lebih tinggi didalam darahnya dibandingkan kontrol. Ternyata tingginya tingkat konsentrasi sitokin inflamasi berhubungan erat dengan status mental penderita. Saat konsentrasi sitokin inflamasi tinggi, berhubungan dengan kekambuhan gejala psikosis pasien skizofrenia. Pada saat penderita stabil, tidak ada perbedaan konsentrasi sitokin inflamasi dengan kontrol (Miller et al., 2013).

Inflamasi kronis merupakan salah satu yang memainkan perananas patofisiologi skizofrenia. Paparan infeksi atau disfungsi sistem imun pada awal kehidupan dapat menginduksi sensitisasi atau

preconditioning effects. Paparan imunologis saat prenatal seperti kelahiran preterm, preeklamsi atau saat neonatal seperti asfiksia menyebabkan reaksi eksaserbasi yang menurunkan kondisi imunologis atau non-imunologis dikemudian hari. Hal ini tidak hanya mengganggu kekebalan, namun juga menjadi faktor resiko munculnya psikosis atau skizofrenia (Miller et al., 2013). Terapi ajuvan dengan antiinflamasi non steroid dan minosiklin dapat memperbaiki psikopatologi secara signifikan dan level sitokin pada baseline dapat digunakan sebagai respon terapi. (Meyer et al 2011)

Tanda inflamasi pada skizofrenia

1) Inflamasi perifer

Tanda respon inflamasi perifer pada skizofrenia dibuktikan dengan adanya peningkatan kadar faktor proinflamasi spesifik, termasuk prostaglandin E2 (PGE2), C-Reactive protein (CRP), dan berbagai macam sitokin proinflamasi seperti IL-1 β , IL-6, IL-8, dan TNF-alpha. Respon inflamasi perifer ini mengakibatkan perubahan jumlah dan proporsi dari monosit dan total WBC dalam sirkulasi. Selain faktor proinflamasi ini ada pula faktor anti inflamasi seperti sIL-1RA dan sIL-2R terdapat pula IL-10 dan TGF-b yang melawan efek inflamasi dari TNF-alpha. Kesemua faktor ini mengakibatkan efek immunosupresan dan antiinflamasi. Hal ini berfungsi agar proses inflamasi tidak berlangsung terus-menerus. Efek ini mungkin berkurang sepanjang progresifitas gangguan skizofrenia.

Abnormalitas dari sitokin inflamasi termasuk up regulasi dari IL-1b, sIL1RA, sIL-2R, Il-6, IL-8 dan TNF-alpha ditemukan pada pasien skizofrenia yang belum mendapatkan obat. Oleh karena itu perubahan ini mungkin tidak berhubungan dengan pemberian obat antipsikotik akan tetapi menandakan fenotip imunologi dari gangguan ini.

2) Inflamasi sentral.

Pada sistem saraf pusat mikroglia dan astrosit memiliki peran menginduksi dan membatasi proses inflamasi. Mikroglia dapat mensintesis sitokin, untuk meregulasi sel inflamasi. Mikroglia merupakan pertahanan imun pertama di susunan saraf pusat. Karena perannya dalam memodulasi sistem imun di otak banyak perhatian yang diberikan mengenai proses inflamasi di susunan saraf pusat. Mikroglia sering dianggap sebagai pedang bermata dua. Pada sisi lain mikroglia mensekresi faktor neurotropik yang merangsang neurogenesis dan menghentikan proses inflamasi. Pada sisi lain aktivasi mikroglia yang berlebih mengakibatkan produksi berlebih faktor pro inflamasi yang mengakibatkan proses neurodegenerasi pada pasien skizofrenia di jaringan otak post mortem dan cairan serebrospinal ditemukan tanda inflamasi dan aktivasi mikroglia, disfungsi sawar darah otak, peningkatan aktivitas retroviral, antibodi struktur otak, aktivasi sel T dan ketidakseimbangan sitokin. Pemeriksaan dengan PET memastikan hiperaktivasi mikroglia di temporolimbik otak. Hiperaktivitas mikroglia di otak dapat mengakibatkan apoptosis neuronal, dan kerusakan otak yang umumnya terjadi pada gangguan

neurodegeneratif dengan memproduksi sitokin proinflamasi dan radikal bebas seperti nitric superoxide. Terdapat juga bukti keterlibatan astrosit pada proses inflamasi skizofrenia. Level S100B serum/CSF pada pasien skizofrenia meningkat. S100B adalah protein yang di sekresi oleh astrosit untuk mengatur mekanisme signaling sel glial. S100B melambangkan aktivitas sel glial sehingga bila kadarnya meningkat dapat dipastikan aktivitas astrosit meningkat dan secara langsung berdampak pada aktivitas mikroglial. Peningkatan kadar IL-1b dan IL6 dan upregulasi COX juga dilaporkan pada pasien skizofrenia. Sedangkan ekspresi antiinflamasi dan imunosupresan seperti sIL-1RA dan TGF-b berkurang. Dapat disimpulkan pada susunan saraf pusat pasien skizofrenia terjadi penguatan aktivitas pro inflamasi dan melemahnya aktivitas anti inflamasi.

2.7 The Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS)

Instrumen PANSS digunakan untuk mengukur gejala positif dan negatif pada penderita skizofrenia. Instrumen ini memiliki beberapa kelebihan antara lain, metode operasionalnya lebih jelas, penilaian gejala lebih menyeluruh, penentuan skornya lebih terstandarisasi serta sudah divalidasi di Indonesia (Sinaga, 2007).

Pengukuran PANSS berdasarkan hasil wawancara klinis 4 tahap, ditambah informasi perilaku pasien yang didapatkan dari laporan keluarga atau perawat. Skala terdiri dari 7 angka untuk menilai 30 butir gejala

dengan derajat beratnya masing-masing. Skala penilaian diberikan definisi yang jelas dan terperinci.

- Skala 1 = tidak ada gejala;
- Skala 2 = gejala minimal;
- Skala 3 = gejala ringan;
- Skala 4 = gejala sedang;
- Skala 5 = gejala agak berat;
- Skala 6 = gejala berat;
- Skala 7 = gejala sangat berat.

PANSS terdiri dari skala positif, skala negatif, dan skala psikopatologi umum.

- Skala positif: Waham, kekacauan proses pikir, halusinasi, perilaku gaduh gelisah, waham kebesaran, kecurigaan atau kejaran, dan permusuhan.
- Skala negatif: Afek tumpul, penarikan emosional, kemiskinan *rapport*, kesulitan dalam pemikiran abstrak, kurangnya spontanitas, dan arus percakapan dan pemikiran stereotipik.
- Skala psikopatologi Umum: Kekhawatiran somatik, ansietas, rasa bersalah, ketegangan, mannerism dan sikap tubuh, depresi, retardasi motorik, ketidakkooperatifan, isi pikiran yang tidak biasa, disorientasi, perhatian buruk, kurangnya daya nilai dan tilikan, gangguan dorongan kehendak, pengendalian impuls yang buruk, preokupasi dan penghindaran sosial secara aktif. (Sinaga, 2007).

Skor untuk gejala positif, negatif dan psikopatologis umum diperoleh dengan penjumlahan dari tingkatan *point* dari masing-masing kriteria. Pada gejala positif dan negatif penilaian antara 7 sampai 49, sedangkan penilaian pada psikopatologi umum antara 16–112.

2.8 Risperidone

Risperidone adalah salah satu obat antipsikotik atipikal, dimana antipsikotik tipikal disebut juga Serotonin Dopamin Antagonis (SDA) . Risperidone mempunyai mekanisme kerja melalui interaksi antara serotonin dan dopamin pada ke-4 jalur dopamine di otak. Hal ini yang menyebabkan efek samping EPS lebih rendah sangat efektif untuk mengatasi simptom negatif. Perbedaan antara antipsikotik tipikal dengan antipsikotik atipikal adalah bahwa antipsikotik tipikal hanya memblok reseptor D2 sedangkan antipsikotik atipikal memblok secara bersamaan reseptor serotonin (5HT2A) dan reseptor Dopamin (D2).

Kerja obat antipsikotik tipikal pada Dopamin Pathways (Sinaga.,2007)

1. Mesokortikal Pathways

- Antagonis 5HT2A tidak hanya akan menyebabkan berkurangnya blokade terhadap antagonis D2 tetapi juga menyebabkan terjadinya aktivitas dopamin pathways sehingga terjadi keseimbangan antara serotonin dan dopamin. Hal ini berbeda dengan di jalur nigrostriatal.

- Di serebral kortex tidak seperti di nigrostriatal pathways reseptor D2 yang lebih menonjol, pada korteks reseptor 5HT2A jumlahnya lebih banyak dari reseptor D2.
- Mesokortikal dopamin pathways, antipsikotik atipikal lebih berpengaruh banyak dalam memblok reseptor 5HT2A dengan demikian meningkatkan pelepasan dopamin dan dopamin yang dilepas menang daripada yang dihambat di jalur mesokortikal. Hal ini menyebabkan berkurangnya gejala dari simtom negatif (karena simtom negatif secara teoritis disebabkan kurang atau tidak adanya dopamin di jalur mesokortikal) maka tidak terjadi lagi penurunan dopamin di jalur mesokortikal dan simtom negatif yang ada diperbaiki.
- Antipsikotik atipikal dapat memperbaiki simtom negatif jauh lebih baik dibandingkan antipsikotik tipikal karena di jalur mesokortikal reseptor 5HT2A jumlahnya lebih banyak daripada reseptor D2, dan antipsikotik atipikal lebih banyak berikatan dan memblok reseptor D2 akibatnya dopamin yang dilepas jumlahnya lebih banyak, karena itu defisit dopamin di jalur mesokortikal berkurang sehingga menyebabkan perbaikan gejala negatif skizofrenia

2. Mesolimbik Pathways

- Antipsikotik atipikal di jalur mesolimbik, antagonis 5HT2A gagal untuk mengalahkan antagonis D2 di jalur tersebut.

- Jadi antagonis 5HT2A tidak dapat mempengaruhi blokade reseptor D2 di mesolimbik, sehingga blokade reseptor D2 menang. Hal inilah yang menyebabkan antipsikotik atipikal dapat memperbaiki symptom positif skizofrenia.
- Pada keadaan normal serotonin akan menghambat pelepasan dopamin.

3. Tuberoinfundibular Pathways

- Antipsikotik atipikal di jalur tuberoinfundibular, antagonis reseptor 5HT2A dapat mengalahkan antagonis reseptor D2.
- Hubungan antara neurotransmitter serotonin dan dopamin sifatnya antagonis dan resiprokal dalam kontrol sekresi prolaktin dari hipofise.
- Dopamin akan menghambat pelepasan prolaktin, sedangkan serotonin meningkatkan pelepasan prolaktin.
- Pemberian antipsikotik atipikal dalam dosis terapi akan menghambat reseptor 5HT2A sehingga menyebabkan pelepasan dopamin meningkat. Ini mengakibatkan pelepasan prolaktin menurun sehingga tidak terjadi hiperprolaktinemia.

Beberapa mekanisme dimana risperidone dapat menurunkan tingkat IL-6. Bukti yang terkumpul telah menunjukkan bahwa astrosit dapat menguatkan respon inflamasi di SSP, sebuah fenomena yang terkait erat

dengan neurobiologi dan perkembangan gangguan neuropsikiatri. (Bobermin) mengamati bahwa risperidone memiliki anti-inflamasi pada astroglia C6, menurunkan pelepasan IL-6. Selain itu, De Souza et al menemukan bahwa risperidone menghambat sekresi S100B yang diinduksi IL-6, mengurangi laju sekresi di bawah level basal. Noto et al Menyarankan bahwa kadar IL-6 dan IL-10 yang bersirkulasi mungkin mengatur ekspresi gen AKT1, DROSHA, NDEL1, DISC1, dan MBP. Jadi, pengobatan risperidone dapat memodulasi ekspresi gen selama pengobatan skizofrenia. Dalam beberapa tahun terakhir, para ilmuwan telah menemukan dalam studi biokimia dari sistem saraf pusat bahwa IL-6 diproduksi oleh neuron, astrosit, dan mikroglia dan bertindak sebagai faktor neurotropik dalam sistem saraf pusat. Namun, studi terbaru dari Mamun et al menunjukkan bahwa risperidone dapat melemahkan aktivasi mikroglia di otak, yang dapat mengurangi tingkat IL-6, dan menyatakan bahwa risperidone dapat berkontribusi pada perbaikan penyakit otak.

studi meta-analisis menemukan penurunan kadar IL-6 setelah pengobatan risperidone jangka pendek: Song et al menemukan adanya penurunan yang signifikan setelah pemberian 4 minggu antipsikotik. Peneliti lain telah melaporkan hal serupa yang ditemukan; misalnya, 1 studi mengamati penurunan kadar IL-6 dalam 9 hari pengobatan antipsikotik, dan dalam 8 minggu, tidak ada gejala yang signifikan, tidak ada perbedaan antara pasien dan subjek kontrol. Secara keseluruhan, ini

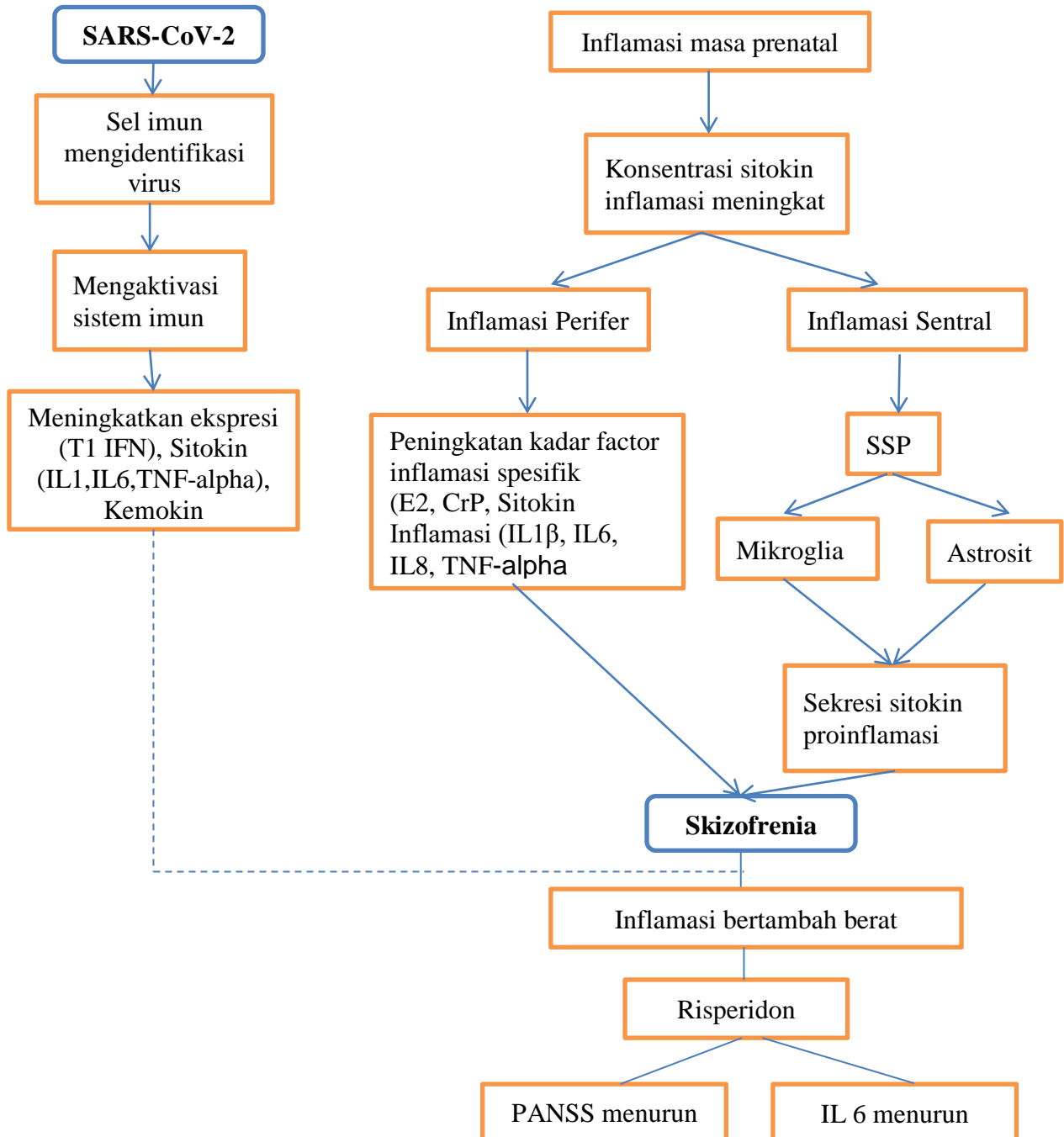
menunjukkan bahwa kadar IL-6 dapat dinormalisasi sampai batas tertentu segera setelah pengobatan risperidone.

Sebuah studi oleh Miller et al dianggap efek terapi antipsikotik pada perkembangan penyakit dan korelasi antara tingkat sitokin dan karakteristik klinis; Hasil penelitian menunjukkan bahwa perubahan sitokin pada skizofrenia mungkin berbeda dengan status klinis.

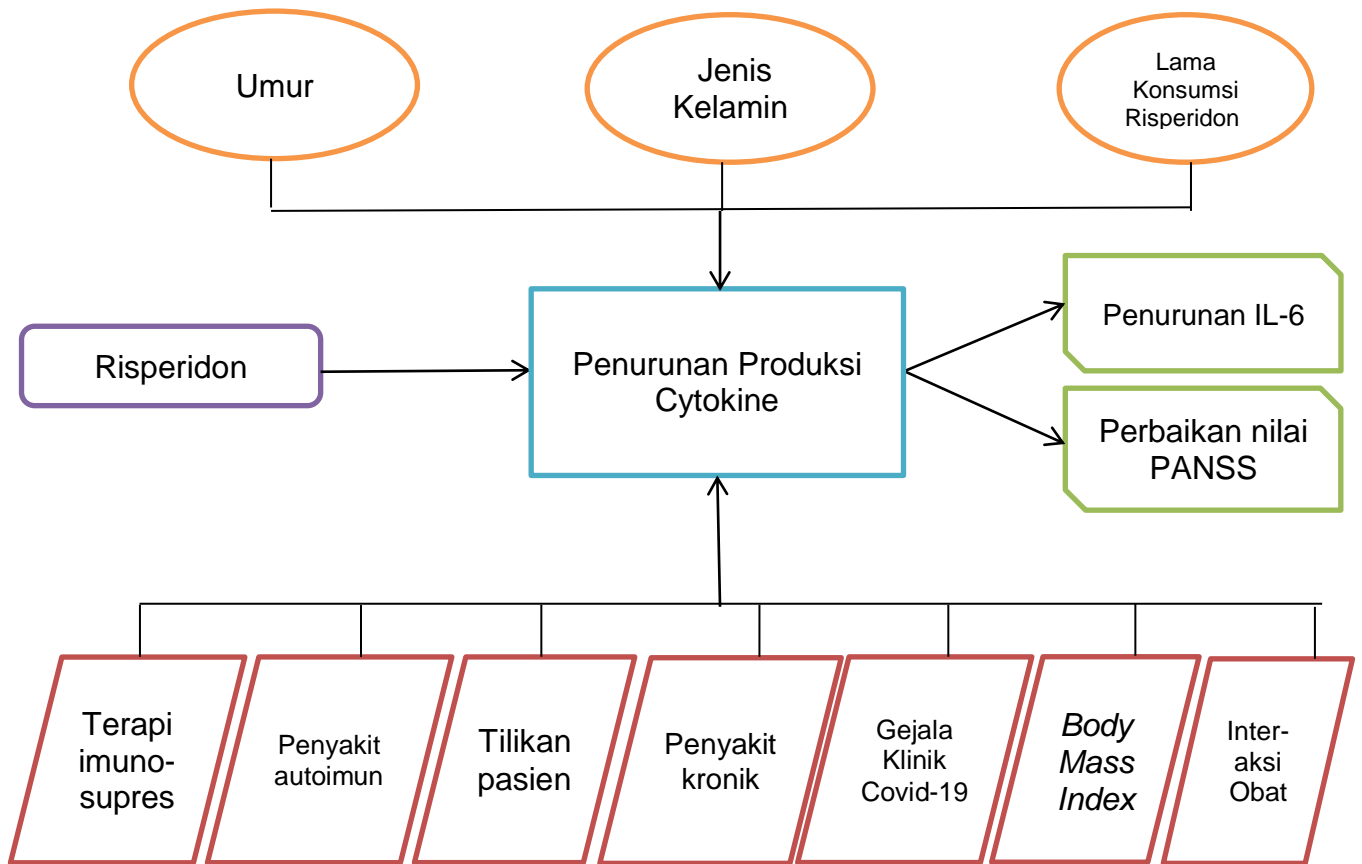
BAB III

KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP






3.1. Kerangka Teori



3.2. Kerangka Konsep



Keterangan:

-  Variabel Bebas
-  Variabel Antara
-  Variabel Kendali
-  Variabel tergantung
-  Variabel perancu