

**TESIS**

**EFEKTIVITAS CHLORPROMAZINE TERHADAP NILAI TNF- $\alpha$   
SERUM PADA PASIEN SKIZOFRENIA DENGAN COVID-19**

**Disusun dan Diajukan oleh**

**Ahmad Andi Sameggu**

**C065171001**



**DEPARTEMEN ILMU KEDOKTERAN JIWA**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2021**

**EFEKTIVITAS CHLORPROMAZINE TERHADAP NILAI TNF- $\alpha$  SERUM  
PADA PASIEN SKIZOFRENIA DENGAN COVID-19**

**KARYA AKHIR**

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis

**Program Studi**

**Ilmu Kedokteran Jiwa**

Disusun dan Diajukan oleh :

**AHMAD ANDI SAMEGGU**

Kepada

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

**LEMBAR PENGESAHAN**

**EFEKTIVITAS CHLORPROMAZINE TERHADAP NILAI TNF- $\alpha$  SERUM  
PADA PASIEN SKIZOFRENIA DENGAN COVID-19**

*The Effectiveness of Chlorpromazine against the level of TNF- $\alpha$  serum in  
Schizophrenia Patients with COVID-19*

Disusun dan diajukan oleh:

**AHMAD ANDI SAMEGGU  
C065171001**

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 **26 OKTOBER 2021**

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing Utama

Pembimbing Anggota



Prof. dr. A. Jayalangkara.T, Ph.D, Sp.KJ(K)

dr. Rinvil Renaldi, M.Kes, Sp.KJ(K)

NIP. 19550221 198702 1 001

NIP. 19820406 200804 1 002

Kepala Program Studi

Dekan Fakultas kedokteran

Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ

Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med. Ed

NIP. 19700114 200112 2 001

NIP. 19661231 199503 1 009



## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Ahmad Andi Sameggu

NIM : C065171001

Program Studi : Ilmu Kedokteran Jiwa

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis yang saya susun yang berjudul: **“Efektivitas Chlorpromazine terhadap nilai TNF- $\alpha$  serum pada pasien Skizofrenia dengan 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, 26 Oktober 2021

Yang menyatakan,

A 10,000 Rupiah electronic stamp (Meterai Elektronik) with a QR code and a signature over it. The stamp is pink and white, featuring the Garuda Pancasila logo and the text "METERAI ELEKTRONIK 10000 SEPULUH RIBU RUPIAH".

Ahmad Andi Sameggu

## 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 "Efektivitas Chlorpromazine terhadap nilai TNF- $\alpha$  serum pada pasien Skizofrenia dengan 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 tesis ini dapat terselesaikan dengan baik.

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

1. Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran beserta jajarannya yang telah berkenan menerima penulis sebagai mahasiswa dan atas pelayanan serta bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama mengikuti program pendidikan.
2. Bapak Prof. dr. Andi Jayalangkara Tanra, Ph.D, Sp.KJ(K) sebagai Pembimbing Utama, Bapak dr. Rinvil Renaldi, M.Kes, Sp.KJ(K) sebagai Pembimbing Anggota, dan Bapak Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS sebagai Pembimbing Statistik yang telah meluangkan waktu,

pikiran, dan tenaga tanpa kenal lelah dalam memberikan bimbingan kepada penulis dalam proses penyusunan karya akhir ini.

3. Bapak Dr. dr. Muhammad Ilyas, Sp.PD-KP, Sp.P(K) dan Ibu Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ sebagai penguji atas koreksi, saran dan bimbingan yang bermanfaat sehingga penulis dapat menyempurnakan karya akhir ini.
4. Guru Besar di Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa FK UNHAS, Bapak Prof. dr. Andi Jayalangkara Tanra, Ph.D, Sp.KJ(K) sekaligus sebagai Penasihat Akademik yang bijaksana dan selalu menjadi panutan, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada saya dalam berbagai kegiatan baik proses pendidikan residen dan secara pribadi kehidupan.
5. Seluruh supervisor, staf dosen dan staf administrasi Prodi Ilmu Kedokteran Jiwa FK UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan motivasi kepada saya selama pendidikan.
6. Kedua orang tua Ayahanda (alm) Drs. H. Andi Arifin Pasinringi dan Ibunda Dra. Hj. Sitti May Fasih, M.Si atas kasih sayang, dukungan dan terutama doa yang senantiasa diberikan sehingga bisa melewati masa pendidikan ini. Istri tercinta dr. Aldila Nila Sulma dan anak tersayang Andi Arshaka Ghaniy Sameggu atas pengertiannya, semangat dan doa yang selalu diberikan.
7. Program Pemberian Bantuan Biaya PDS dan PDGS, Pusat Peningkatan Mutu SDM, Badan PPSDM Kesehatan – Kementerian

Kesehatan Indonesia atas bantuan yang diberikan selama masa pendidikan, termasuk biaya penelitian dalam tesis ini.

8. Teman-teman seangkatan, dr. Edy Husnul Mujahid, dr. Novianti Hajai, dr. Dessy Natalia, dr. Andi Nursabhrina Julianti, yang bersama-sama selama pendidikan, dalam keadaan suka maupun duka, dengan rasa persaudaraan saling membantu dan saling memberikan semangat selama masa pendidikan.
9. Rekan Residen Psikiatri FK UNHAS yang telah memberikan dukungan dan bantuan selama masa pendidikan.
10. Seluruh responden penelitian yang telah turut dalam penelitian ini serta pihak RSKD Dadi Provinsi Sulawesi Selatan dan RSPTN UNHAS atas bantuannya selama masa penelitian.
11. Pihak-pihak yang penulis tidak dapat sebutkan namanya satu persatu, yang telah memberikan bantuan dalam berbagai hal.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan karya akhir 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, 26 Oktober 2021



Ahmad Andi Sameggu

## ABSTRAK

**Ahmad Andi Sameggu.** Efektivitas Chlorpromazine terhadap nilai TNF- $\alpha$  serum pada pasien Skizofrenia dengan COVID-19 (*dibimbing oleh Andi Jayalangkara Tanra, Rinvil Renaldi dan Burhanuddin Bahar*)

**Tujuan :** Pandemi Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) yang sedang berlangsung, yang disebabkan oleh Sindrom Pernafasan Akut Parah Corona Virus-2 (SARS-CoV-2). Pandemi COVID-19 juga berdampak pada kesehatan mental, termasuk penderita Skizofrenia. Terdapat 131 pasien Skizofrenia rawat inap yang terkonfirmasi positif COVID-19 di RS Dadi Makassar, Sulawesi Selatan, Indonesia, namun semua pasien tersebut tidak mengalami gejala klinis COVID-19. Chlorpromazine sebagai antipsikotik juga memiliki efek antivirus dan antiinflamasi pada pasien Skizofrenia dengan COVID-19, dan teori neuroinflamasi skizofrenia dari "badai sitokin" sangat mungkin terjadi pada pasien dengan infeksi COVID-19.

**Metode :** Penelitian Observasional Analitik dengan desain *Nested Case Control*. Penelitian dilakukan pada pasien Skizofrenia dengan kasus ringan dan asimtomatik COVID-19 di RSKD Dadi dengan sampel 40 pasien dibandingkan dengan 40 pasien Skizofrenia tidak COVID-19. Subyek penelitian menerima Chlorpromazine 100 mg/hari selama 4 minggu. Konsentrasi serum faktor nekrosis tumor-alpha (TNF- $\alpha$ ) diukur dengan enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) ketika pertama kali dikonfirmasi COVID-19 dan setelah 4 minggu. Pemeriksaan PANSS dan CGI-SCH juga dilakukan untuk mengukur gejala klinis Skizofrenia.

**Hasil :** Perbandingan kadar serum TNF- $\alpha$  *baseline* yang meningkat pada kelompok Skizofrenia dengan COVID-19 lebih tinggi 9.33 pg/ml, dibandingkan kelompok Skizofrenia tidak COVID-19. Adanya penurunan kadar TNF- $\alpha$  pada kelompok Skizofrenia dengan COVID-19 senilai 7,96 pg/ml ( $p < 0,001$ ) menandakan adanya perbaikan kadar serum TNF- $\alpha$  pada pekan ke-4. Sedangkan tidak ada penurunan bermakna pada kadar serum TNF- $\alpha$  pada kelompok Skizofrenia tidak COVID-19 ( $p > 0,05$ ).

**Kesimpulan :** Nilai TNF- $\alpha$  serum penderita Skizofrenia dengan COVID-19 lebih tinggi dibandingkan penderita Skizofrenia tidak COVID-19. Pemberian Chlorpromazine, antipsikotik dan terapi COVID-19 secara bersama menurunkan nilai TNF- $\alpha$  serum pada penderita Skizofrenia dengan COVID-19. Pemberian Chlorpromazine dan antipsikotik dosis terapi menurunkan nilai total PANSS dan CGI-SCH.

**Kata kunci :** Skizofrenia, Chlorpromazine, TNF- $\alpha$ , SARS-Cov-2, COVID-19.

## ABSTRACT

**Ahmad Andi Sameggu.** *The Effectiveness of Chlorpromazine against the level of TNF- $\alpha$  serum in Schizophrenia Patients with COVID-19 (dibimbing oleh Andi Jayalangkara Tanra, Rinvil Renaldi dan Burhanuddin Bahar)*

**Aim and objective :** *The ongoing pandemic of CoronaVirus Disease 2019 (COVID-19), caused by Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2 (SARS-CoV-2). The COVID-19 pandemic also has an impact on mental health, including Schizophrenia patients. There were 131 inpatient schizophrenic patients who were confirmed positive for COVID-19 at Dadi Hospital in Makassar, South Celebes, Indonesia, but all patients did not experience clinical symptoms of COVID-19. Chlorpromazine as an anti-psychotic also has anti-viral and anti-inflammatory effects in Schizophrenic patients with COVID-19, and the neuroinflammatory theory of schizophrenia from a "cytokine storm" is very likely to occur in patients with COVID-19 infection.*

**Method :** *Analytical Observational Research with Nested Case Control design. The study was conducted on Schizophrenia patients with mild and asymptomatic cases of COVID-19 at the Dadi Hospital with a sample of 40 patients compared to 40 Schizophrenia patients not COVID-19. Subjects received Chlorpromazine 100 mg/day for 4 weeks. Serum tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) concentrations were measured by enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) when COVID-19 was first confirmed and after 4 weeks. PANSS and CGI-SCH examinations were also performed to measure the clinical symptoms of Schizophrenia.*

**Result :** *The comparison of baseline TNF- $\alpha$  serum levels that increased in the Schizophrenia group with COVID-19 was 9.33 pg/ml higher, compared to the Schizophrenia group without COVID-19. The decrease in TNF- $\alpha$  levels in the Schizophrenia group with COVID-19 of 7.96 pg/ml ( $p < 0.001$ ) indicated an improvement in TNF- $\alpha$  serum levels at week 4. While there was no significant decrease in serum TNF- $\alpha$  levels in the Schizophrenia group without COVID-19 ( $p > 0.05$ ).*

**Conclusion :** *The level of TNF- $\alpha$  serum of Schizophrenia patients with COVID-19 is higher than Schizophrenia patients without COVID-19. Co-administration of Chlorpromazine, antipsychotics and COVID-19 therapy reduces level of TNF- $\alpha$  serum in Schizophrenia patients with COVID-19. Administration of Chlorpromazine and therapeutic doses of antipsychotics decreased the total PANSS and CGI-SCH values.*

**Keyword :** *Schizophrenia, Chlorpromazine, TNF- $\alpha$ , COVID-19.*

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
ABSTRAK .....	viii
ABSTRACT .....	ix
DAFTAR ISI .....	x
DAFTAR TABEL .....	xii
DAFTAR GRAFIK .....	xiii
DAFTAR SKEMA.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN .....	xvi
DAFTAR SINGKATAN.....	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	5
1.3 Tujuan Penelitian .....	5
1.4 Hipotesis Penelitian.....	6
1.5 Manfaat Penelitian .....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	8
2.1 Skizofrenia .....	8
2.2 Kriteria Diagnostik Skizofrenia .....	9
2.3 TNF- $\alpha$ dan Skizofrenia .....	11
2.4 COVID-19.....	14
2.5 Immunopatogenesis dan Badai Sitokin pada COVID-19.....	21
2.6 Chlorpromazine.....	25
2.7 <i>Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)</i> .....	31
2.8 <i>Clinical Global Impression (CGI)</i> .....	33
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP .....	35

3.1	Kerangka Teori.....	35
3.2	Kerangka Konsep.....	36
BAB IV METODE PENELITIAN .....		37
4.1	Desain Penelitian .....	37
4.2	Tempat dan Waktu Penelitian .....	37
4.3	Populasi dan Sampel Penelitian.....	37
4.4	Kriteria Seleksi .....	39
4.5	Jenis Data dan Instrumen Penelitian.....	40
4.6	Manajemen Penelitian.....	40
4.7	Izin Penelitian dan Kelaikan Etik ( <i>Ethical Clearence</i> ).....	44
4.8	Identifikasi dan Klasifikasi Variabel .....	44
4.9	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	45
4.10	Alur Penelitian .....	50
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN.....		51
5.1.	Hasil Penelitian .....	51
5.2.	Pembahasan .....	70
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN .....		90
6.1.	Kesimpulan .....	90
6.2.	Saran .....	90
DAFTAR PUSTAKA.....		91
LAMPIRAN.....		101

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 5.1 Karakteristik subjek penelitian.....	53
Tabel 5.2 Karakteristik hasil pemeriksaan penunjang kelompok Skizofrenia dengan COVID-19.....	55
Tabel 5.3 Perbandingan kadar TNF- $\alpha$ serum pada kelompok Skizofrenia dengan COVID-19 dan kelompok Skizofrenia tidak COVID-19.....	56
Tabel 5.4 Hubungan nilai TNF- $\alpha$ serum dengan tingkat gejala klinis COVID-19 .....	58
Tabel 5.5 Perbandingan nilai PANSS Total terhadap pekan awal, pekan ke-2 dan pekan ke-4 pada kelompok Skizofrenia dengan COVID-19 dan kelompok Skizofrenia tidak COVID-19 .....	59
Tabel 5.6 Perbandingan nilai CGI-SCH terhadap pekan awal, pekan ke-2 dan pekan ke-4 pada kelompok Skizofrenia dengan COVID-19 dan kelompok Skizofrenia tidak COVID-19 .....	61
Tabel 5.7 Korelasi antara kadar TNF- $\alpha$ serum dan nilai PANSS Total.....	62
Tabel 5.8 Korelasi antara kadar TNF- $\alpha$ serum dan nilai CGI-SCH .	66

## DAFTAR GRAFIK

	Halaman
Grafik 5.1 Hasil CT-Scan Thorax Pasien Skizofrenia dengan COVID-19 .....	56
Grafik 5.2 Perbandingan nilai TNF- $\alpha$ serum pada kelompok Skizofrenia dengan COVID-19 dan kelompok Skizofrenia tidak COVID-19.....	57
Grafik 5.3 Perbandingan nilai PANSS Total terhadap pekan awal, pekan ke-2 dan pekan ke-4 pada kelompok Skizofrenia dengan COVID-19 dan kelompok Skizofrenia tidak COVID-19 .....	60
Grafik 5.4 Perbandingan nilai CGI-SCH terhadap pekan awal, pekan ke-2 dan pekan ke-4 pada kelompok Skizofrenia dengan COVID-19 dan kelompok Skizofrenia tidak COVID-19 ...	62
Grafik 5.5a Korelasi kadar TNF- $\alpha$ serum <i>baseline</i> dengan PANSS Total pekan awal pada kelompok Skizofrenia dengan COVID-19 .....	64
Grafik 5.5b Korelasi kadar TNF- $\alpha$ serum <i>baseline</i> dengan PANSS Total pekan ke-4 pada kelompok Skizofrenia dengan COVID-19 .....	64
Grafik 5.5c Korelasi kadar TNF- $\alpha$ serum pekan ke-4 dengan PANSS Total pekan awal pada kelompok Skizofrenia dengan COVID-19 .....	64
Grafik 5.5d Korelasi kadar TNF- $\alpha$ serum pekan ke-4 dengan PANSS Total pekan ke-4 pada kelompok Skizofrenia dengan COVID-19 .....	65
Grafik 5.6a Korelasi kadar TNF- $\alpha$ serum <i>baseline</i> dengan PANSS Total pekan awal pada kelompok Skizofrenia tidak COVID-19 .....	65
Grafik 5.6b Korelasi kadar TNF- $\alpha$ serum <i>baseline</i> dengan PANSS	

Total pekan ke-4 pada kelompok Skizofrenia tidak COVID-19 .....	65
Grafik 5.6c Korelasi kadar TNF- $\alpha$ serum pekan ke-4 dengan PANSS Total pekan awal pada kelompok Skizofrenia tidak COVID-19 .....	65
Grafik 5.6d Korelasi kadar TNF- $\alpha$ serum pekan ke-4 dengan PANSS Total pekan ke-4 pada kelompok Skizofrenia tidak COVID-19 .....	64
Grafik 5.7a Korelasi kadar TNF- $\alpha$ serum <i>baseline</i> dengan CGI-SCH pekan awal pada kelompok Skizofrenia dengan COVID-19 .....	68
Grafik 5.7b Korelasi kadar TNF- $\alpha$ serum <i>baseline</i> dengan CGI-SCH Pekan ke-4 pada kelompok Skizofrenia dengan COVID-19 .....	68
Grafik 5.7c Korelasi kadar TNF- $\alpha$ serum pekan ke-4 dengan CGI-SCH pekan awal pada kelompok Skizofrenia dengan COVID-19 .....	68
Grafik 5.7d Korelasi kadar TNF- $\alpha$ serum pekan ke-4 dengan CGI-SCH pekan ke-4 pada kelompok Skizofrenia dengan COVID-19 .....	68
Grafik 5.8a Korelasi kadar TNF- $\alpha$ serum <i>baseline</i> dengan CGI-SCH pekan awal pada kelompok Skizofrenia tidak COVID-19	69
Grafik 5.8b Korelasi kadar TNF- $\alpha$ serum <i>baseline</i> dengan CGI-SCH pekan ke-4 pada kelompok Skizofrenia tidak COVID-19	69
Grafik 5.8c Korelasi kadar TNF- $\alpha$ serum pekan ke-4 dengan CGI-SCH pekan awal pada kelompok Skizofrenia tidak COVID-19	69
Grafik 5.8d Korelasi kadar TNF- $\alpha$ serum pekan ke-4 dengan CGI-SCH pekan ke-4 pada Skizofrenia tidak COVID-19.....	69

## DAFTAR SKEMA

	Halaman
Skema 2.1 Hipotesis interaksi neuro-mikrogilia sebagai patofisiologi Skizofrenia .....	13
Skema 2.2 Struktur Coronavirus .....	16
Skema 2.3 Gambaran Mikroskopis SARV-Cov-2.....	17
Skema 2.4 Immunopatologi COVID-19.....	24
Skema 2.5 Langkah awal siklus hidup SARS-Cov-2.....	29
Skema 3.1 Kerangka Teori .....	35
Skema 3.2 Kerangka Konsep .....	36
Skema 5.1 Alur partisipasi subjek penelitian.....	52

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 <i>Positive and Negative Syndrome Scale</i> (PANSS).....	101
Lampiran 2 <i>Clinical Global Impression Schizophrenia</i> (CGS-SCH) ..	102
Lampiran 3 Rekomendasi Persetujuan Etik .....	103
Lampiran 4 Surat Izin Penelitian Laboratorium Penelitian RSUH .....	104

## DAFTAR SINGKATAN

<b>5HT2A</b>	<i>5-Hydroxytryptamine / Serotonin 2A Receptor</i>
<b>ACE2</b>	<i>Angiotensin-Converting Enzyme 2</i>
<b>ARDS</b>	<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
<b>CCL2</b>	<i>C–C motif chemokine ligand 2</i>
<b>CCL3</b>	<i>C–C motif chemokine ligand 3</i>
<b>CCL5</b>	<i>C–C motif chemokine ligand 5</i>
<b>CDC</b>	<i>Centers for Disease Control</i>
<b>CFR</b>	<i>Case Fatality Rate</i>
<b>CGI-SCH</b>	<i>Clinical Global Impression Schizophrenia</i>
<b>COVID-19</b>	<i>Coronavirus disease-19</i>
<b>CXCL 8</b>	<i>C-X-C motif chemokine ligand 8</i>
<b>CXCL 9</b>	<i>C-X-C motif chemokine ligand 9</i>
<b>CXCL 10</b>	<i>C-X-C motif chemokine ligand 10</i>
<b>CYP450</b>	<i>Cytochrome P450</i>
<b>DSM V</b>	<i>Diagnostic and Statistical Manual V</i>
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	<i>Interleukin -1 Beta</i>
<b>IL-2</b>	<i>Interleukin-2</i>
<b>IL-6</b>	<i>Interleukin-6</i>
<b>IL-8</b>	<i>Interleukin 8</i>
<b>IL-10</b>	<i>Interleukin 10</i>
<b>ICTV</b>	<i>International Committee on Taxonomy of Viruses</i>

<b>ICU</b>	<i>Intensive Care Unit</i>
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	<i>Interferon Gamma</i>
<b>IFN-<math>\alpha</math></b>	<i>Interferon Alpha</i>
<b>LOS</b>	<i>Length Of Stay</i>
<b>LPS</b>	<i>Lipopolisakarida</i>
<b>MCP-1</b>	<i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>
<b>MERS-CoV</b>	<i>Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus</i>
<b>NAAT</b>	<i>Nucleic Acid Amplification Test</i>
<b>NLR</b>	<i>Neutrophil to Lymphocyte Ratio</i>
<b>ODGJ</b>	<i>Orang Dengan Gangguan Jiwa</i>
<b>PANSS</b>	<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>
<b>Riskedas</b>	<i>Riset Kesehatan Dasar</i>
<b>RNA</b>	<i>Ribonucleic Acid</i>
<b>RSKD</b>	<i>Rumah Sakit Khusus Daerah</i>
<b>RT-PCR</b>	<i>Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction</i>
<b>SARS-CoV-1</b>	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-1</i>
<b>SARS-Cov-2</b>	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2</i>
<b>TMPRSS2</b>	<i>Transmembrane Serine Protease 2</i>
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	<i>Tumor Necrosis Factor–alpha</i>
<b>VeRP</b>	<i>Visum et Repertum Psychiatricum</i>
<b>WHO</b>	<i>World Health Organization</i>

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kasus pneumonia yang tidak diketahui penyebabnya pertama kali dilaporkan di Wuhan, Provinsi Hubei, China pada Desember 2019. Penyakit ini menyebar dengan pesat secara global dan *World Health Organization* (WHO) mengumumkan penyakit ini sebagai *Virus Corona Disease* (COVID-19) yang disebabkan oleh virus SARS-Cov-2 serta dinyatakan sebagai Pandemi Global pada Maret 2020 (WHO, 2020). Pandemi COVID-19 ini membuat dunia krisis penyakit infeksi menular yang belum pernah terjadi. Sampai dengan tanggal 8 Maret 2021 di Global sudah 121 juta kasus konfirmasi COVID-19 dengan 2,7 juta kematian. Sedangkan menurut Kementerian Kesehatan melaporkan 1.386.566 kasus konfirmasi COVID-19 dengan 38.547 kasus meninggal. Sehingga penelitian terus berlanjut untuk mencari anti-viral yang efektif mengobati COVID-19 agar segera berakhir.

Pandemi COVID-19 juga berdampak pada kesehatan mental. Gejala psikologis dan perilaku yang sering muncul berupa cemas, gangguan tidur, frustrasi, perasaan tidak aman, mudah marah, menghindari pelayanan kesehatan karena takut dianggap sakit COVID-19 dan perilaku berisiko seperti peningkatan konsumsi alkohol,

penyalahgunaan zat, rokok, perubahan pola kerja, isolasi sosial serta peningkatan konflik di lingkungan keluarga (Coccolini et al., 2020). Gangguan jiwa berat seperti skizofrenia juga terdampak Pandemi COVID-19. Studi di *New York University*, terdapat 75 pasien *Skizofrenia Spectrum Disorder* terkonfirmasi positif COVID-19 dan 20 pasien diantaranya meninggal dunia. Hal ini menjadikan skizofrenia faktor risiko mortalitas tinggi pada pasien COVID-19 (Katlyn et al., 2021). Studi di *Greater Paris University* 55 pasien gejala psikotik dengan COVID-19 di ICU mendapatkan Chlorpromazine dengan dosis rata-rata 70.8 mg perhari (Hoertel, Sacher-Rico, et al., 2021).

Hal berbeda terjadi di Makassar. Berdasarkan observasi klinis, Sebanyak 80 pasien dengan gangguan jiwa di Rumah Sakit Khusus Daerah (RSKD) Dadi Makassar positif COVID-19 pada bulan Desember 2020 dan dominan pasien tidak memiliki gejala dan beberapa gejala ringan. Menurut data terbaru pada bulan Februari 2021, kembali terdapat 51 pasien positif COVID-19 yang berasal dari bangsa berbeda dengan kasus Desember 2020, serta seluruh pasien tidak mengalami gejala klinis COVID-19. Pasien tersebut mendapatkan terapi anti-psikotik tipikal dan atipikal antara lain: Haloperidol, Chlorpromazine, Risperidon dan Clozapin. Dibutuhkan intervensi yang tepat pada gangguan mental dengan COVID-19 untuk mencegah mortalitas tinggi.

Chlorpromazine merupakan turunan *dimethylamine* derivat dari *phenothiazine* yang digunakan pada pengobatan psikosis baik akut

maupun kronik (Arana G.W, 2000). Chlorpromazine dipercaya memiliki potensi sebagai anti-virus dan anti-inflamasi yang dapat bermanfaat pada pasien COVID-19 (Plaze et al., 2020). Khususnya, penelitian *in vitro* (DeWilde et al., 2014; Dyall et al., 2014) didapatkan Chlorpromazine menurunkan replikasi virus *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV) dan SARS-CoV-1 menjadi dasar *FDA Approved* Chlorpromazine sebagai terapi MERS-Cov. Mekanisme anti-viral mungkin melalui *dynamain inhibitor* endositosis yang dimediasi clathrin (Daniel et al., 2015).

Chlorpromazine memiliki peran pada disregulasi agen proinflamasi pada skizofrenia, sesuai dengan teori neuroinflamasi pada skizofrenia. Agen proinflamasi yang terlibat ada skizofrenia berupa Interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) (Miller et al., 2011). Penelitian *in vitro* pada model tikus (Bertini et al., 1993) Pemberian Chlorpromazine dikaitkan menurunkan sitokin proinflamasi IL-2, IL-4, interferon- $\alpha$ , TNF- $\alpha$  dan merangsang koloni makrofag granulosit serta peningkatan anti-inflamasi sitokin IL-10. Secara spesifik pada penelitian *in vitro* (Himmerich et al., 2011) Chlorpromazine dosis 300 mg/hari, ditemukan TNF- $\alpha$  lebih bermakna pada konsentrasi kelipatan 0,25 kali (75 mg/hari) dan 2x (600 mg/hari).

Beberapa penelitian telah menjelaskan keterkaitan TNF- $\alpha$  dengan Skizofrenia. Penelitian Lee, menemukan peningkatan TNF- $\alpha$  serum korelasi dengan insidensi Skizofrenia (E. E. Lee et al., 2017b). Kadar TNF-

$\alpha$  serum juga berkaitan dengan tingkat gejala dari Skizofrenia, peningkatan kadar TNF- $\alpha$  serum secara signifikan korelasi dengan gejala klinis lebih berat pada Skizofrenia (Suchanek-Raif et al., 2018). Tetapi penelitian Narla menyebutkan perubahan kimiawi dan struktur otak pada Skizofrenia disebabkan disregulasi gen secara kuat sehingga bukan hanya *microglia* dan TNF- $\alpha$  yang berperan, tetapi bisa respon sel induk otak, neuron dan oligodendrosit (Narla et al., 2017).

Proses neuroinflamasi pada skizofrenia juga terjadi pada infeksi. Pada infeksi COVID-19, virus mampu memproduksi reaksi imun yang berlebihan pada inang. Pada beberapa kasus, terjadi reaksi yang secara keseluruhan disebut “badai sitokin”. Badai sitokin merupakan peristiwa reaksi inflamasi berlebihan dimana terjadi produksi sitokin yang cepat dan dalam jumlah yang banyak sebagai respon dari suatu infeksi. Dalam kaitannya dengan COVID-19, ditemukan penundaan sekresi sitokin dan kemokin oleh sel imun *innate* dikarenakan blokade oleh protein non-struktural virus. Selanjutnya, hal ini menyebabkan terjadinya lonjakan sitokin proinflamasi dan kemokin (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-8, MCP-1, IL-1  $\beta$ , CCL2, CCL5, dan interferon) melalui aktivasi makrofag dan limfosit. Pelepasan sitokin ini memicu aktivasi sel imun adaptif seperti sel T, neutrofil, dan sel NK, bersamaan dengan terus terproduksinya sitokin proinflamasi. Lonjakan sitokin proinflamasi yang cepat ini memicu terjadinya infiltrasi inflamasi oleh jaringan paru yang menyebabkan kerusakan paru pada bagian epitel dan endotel. Kerusakan ini dapat berakibat pada terjadinya

ARDS dan kegagalan multi organ yang dapat menyebabkan kematian dalam waktu singkat (Gennaro et al., 2020; Malavika et al., 2020).

Berdasarkan pemahaman ini, Chlorpromazine sebagai anti-psikotik juga memiliki efek sebagai anti-viral dan anti-inflamasi pada pasien Skizofrenia dengan COVID-19, serta teori neuroinflamasi skizofrenia dari “badai sitokin” sangat tinggi kemungkinan besar terjadi sama halnya pada pasien mengalami infeksi COVID-19. Oleh karena itu, peneliti mencoba untuk meneliti efektivitas Chlorpromazine terhadap nilai TNF- $\alpha$  serum pada pasien Skizofrenia dengan COVID-19.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang masalah tersebut, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah :

Bagaimana efektivitas Chlorpromazine terhadap nilai TNF- $\alpha$  serum pada pasien Skizofrenia dengan COVID-19 ?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Tujuan umum dalam penelitian ini adalah untuk :

Mengetahui Efektivitas Chlorpromazine terhadap nilai TNF- $\alpha$  serum pada pasien Skizofrenia dengan COVID-19.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

Tujuan khusus dalam penelitian ini adalah :

- a. Diketuainya nilai TNF- $\alpha$  serum pada Skizofrenia dengan COVID-19 dan Skizofrenia tanpa COVID-19 pada *baseline* dan pekan ke-4.
- b. Diketahui perbandingan nilai TNF- $\alpha$  serum pada Skizofrenia dengan COVID-19 dan Skizofrenia tanpa COVID-19 pada *baseline* dan pekan ke-4.
- c. Diketahui nilai total *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) dan *Clinical Global Impression Schizophrenia* (CGI-SCH) pada Skizofrenia dengan COVID-19 dan Skizofrenia tanpa COVID-19 pada pekan awal, pekan ke-2 dan pekan ke-4.
- d. Membandingkan nilai total *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) dan *Clinical Global Impression Schizophrenia* (CGI-SCH) pada Skizofrenia dengan COVID-19 dan Skizofrenia tanpa COVID-19 pada pekan awal, pekan ke-2 dan pekan ke-4.
- e. Menghubungkan nilai TNF- $\alpha$  serum dengan skala PANSS dan CGI-SCH pada Skizofrenia dengan COVID-19 dan Skizofrenia tanpa COVID-19.

#### **1.4 Hipotesis Penelitian**

Hipotesis pada penelitian ini adalah :

Pemberian Chlorpromazine pada kelompok Skizofrenia dengan COVID-19 nyata menurunkan nilai TNF- $\alpha$  serum dibandingkan kelompok Skizofrenia tanpa COVID-19.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

### **1.5.1 Manfaat Praktis**

Manfaat praktis penelitian ini adalah :

1. Memberikan gambaran pasien Skizofrenia dengan COVID-19 yang telah mendapatkan terapi Chlorpromazine selama rawat inap.
2. Memberikan gambaran pasien Skizofrenia tidak sakit COVID-19 yang mendapatkan terapi Chlorpromazine selama rawat inap.

### **1.5.2 Manfaat Teoritis**

Manfaat teoritis penelitian ini adalah :

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah tentang efektivitas Chlorpromazine terhadap nilai TNF- $\alpha$  serum pada pasien Skizofrenia dengan COVID-19.
2. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar penelitian lebih lanjut mengenai efektivitas Chlorpromazine sebagai anti-viral dan anti-inflamasi pada pasien COVID-19.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Skizofrenia**

Skizofrenia adalah gangguan psikotik yang bersifat kronis ditandai dengan terdapatnya perpecahan antara pikiran, emosi, dan perilaku penderitanya. Perpecahan pada pasien ditandai dengan gejala fundamental (primer) spesifik yaitu gangguan pikiran yang ditandai dengan gangguan asosiasi, khususnya kelonggaran asosiasi. Gejala fundamental lainnya yaitu gangguan afektif, autism, dan ambivalensi, sedangkan gejala sekundernya adalah waham dan halusinasi (Sadock et al., 2015).

Prevalensi skizofrenia di Amerika Serikat dilaporkan bervariasi terentang dari 1 sampai 1,5 persen dengan angka insidens 1 per 10.000 orang per tahun (Amir, 2015). Awitan skizofrenia biasanya pada remaja akhir atau pada dewasa muda dengan prevalensi pada pria lebih banyak dibandingkan pada wanita (Lieberman & Murray, 2001). Menurut data dari Riset Kesehatan Dasar (KemenkesRI, 2018), prevalensi gangguan jiwa berat di Indonesia seperti gangguan psikosis mengalami peningkatan, data yang didapat cukup signifikan jika dibandingkan dengan data dari *Risikesdas* pada tahun 2013 prevalensi gangguan jiwa di Indonesia adalah sebanyak 1,7 persen per 1000 penduduk dan pada tahun 2018 naik menjadi 7 persen per 1000 penduduk.

Skizofrenia adalah gangguan kronik dengan gejala yang beragam, bervariasi dalam hasil akhir dan respon terhadap terapi. Perjalanan penyakit skizofrenia biasa diawali dengan episode psikotik akut yang membutuhkan perawatan. Gejala pada skizofrenia terdiri dari gejala positif (waham, halusinasi, disorganisasi pikir, agitasi dan permusuhan) serta gejala negatif (afek tumpul, penarikan emosional, kurangnya spontanitas dan kemiskinan isi pikir). Gangguan ini mengakibatkan dampak yang mendalam dan berpengaruh pada banyak kehidupan dan pada akhirnya mempengaruhi kualitas hidup pasien (Amir, 2015; Lieberman & Murray, 2001; Sadock et al., 2015).

Skizofrenia juga memiliki sifat menurun ke generasi berikutnya yang diperkirakan mencapai 80%. Untuk mengganggu kehidupan pasien dan keluarga pasien, skizofrenia memberikan kerugian yang besar dalam kehidupan bermasyarakat dalam hal kehilangan produktivitas dan pengeluaran biaya pengobatan yang cukup besar (Monji et al., 2009; Paul-Samojedny et al., 2013). Walaupun antipsikotik baru telah dikembangkan, gejala kognitif dan negatif skizofrenia masih tidak berespon terhadap farmakoterapi. Tingginya gangguan sosial dan perburukan kronik menunjukkan bahwa skizofrenia memiliki karakteristik neurodegeneratif (Na et al., 2014).

## **2.2 Kriteria Diagnostik Skizofrenia**

Berdasarkan kriteria skizofrenia diambil menurut *Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorder, Fifth Edition (DSM-5)* (APA, 2013),

yaitu dijelaskan bahwa untuk menegakkan diagnosis skizofrenia harus memenuhi kriteria :

- a. Jika ada dua atau lebih gejala dibawah ini, dimana gejala ini tampak secara signifikan selama period 1 bulan (atau kurang jika dilakukan terapi yang berhasil) dan sedikitnya satu dari gejala nomor 1,2, atau 3:
  - 1) Waham
  - 2) Halusinasi
  - 3) Bicara yang kacau
  - 4) Perilaku katatonik atau aneh
  - 5) Symptom negative (emosi yang hilang, atau penarikan diri)
- b. Adanya gangguan secara fungsi penting, seperti bekerja, hubungan interpersonal, atau perawatan diri.
- c. Gejalanya berlangsung persisten minimal 6 bulan. Periode 6 bulan ini harus mencakup sedikitnya 1 bulan dari gejala (atau berkurang efek pengobatan) yang dijumpai pada kriteria A dan juga termasuk gejala sisa, keluhan yang nampak berupa gejala negatif atau dua atau lebih gejala yang ada pada kriteria A
- d. Gangguan skizoafektif dan depresi atau gangguan bipolar dengan psikotik dikesampingkan jika 1) tidak ada gambaran depresi mayor atau episode manik yang terjadi pada fase aktif ini, atau 2), jika terjadi episode mood selama fase aktif, yang menunjukkan gejala

minimal atau sebagian besar pada fase aktif atau gejala sisa pada penyakit saat ini.

- e. Gangguan ini tidak diakibatkan oleh efek psikologi dari penggunaan obat seperti penyalahgunaan obat atau kondisi medis lain.
- f. Jika ada riwayat gangguan spektrum autisme atau gangguan komunikasi pada masa anak, diagnosis tambahan skizofrenia dibuat jika ada gejala dominan halusinasi atau waham minimal 1 bulan (atau kurang jika dengan keberhasilan pengobatan).

### **2.3 TNF- $\alpha$ dan Skizofrenia**

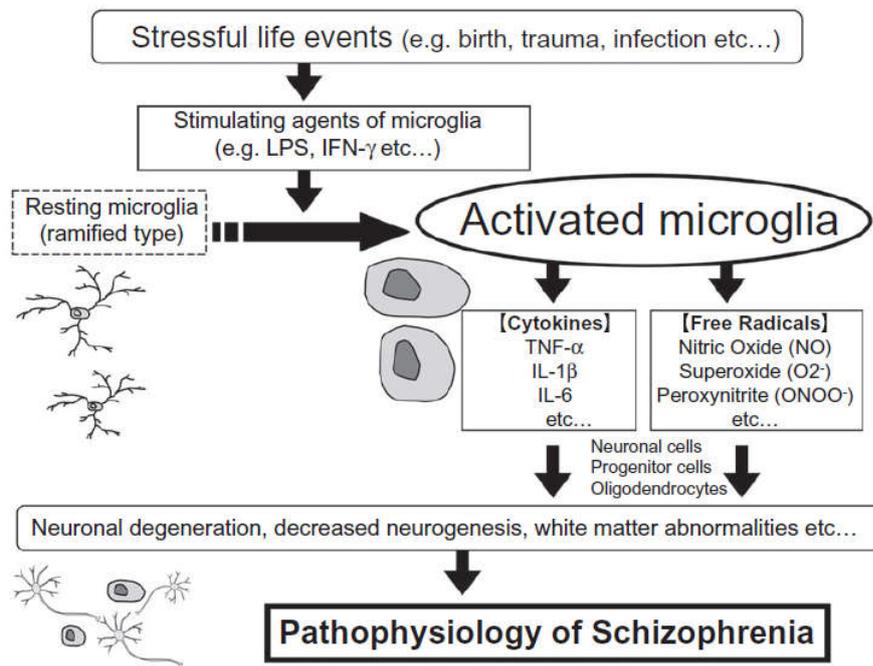
*Tumor Necrosis Factor* (TNF- $\alpha$ ) disintesis dalam CNS dan memiliki peran penting dalam memoderasi pertumbuhan, diferensiasi, dan aplikasi jalur glutamatergik, serotonergik, dan dopaminergik (Xiu et al., 2018). *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) memiliki peran penting dalam neurogenesis, kematian sel saraf, dan respon imun bawaan dan adaptif (E. E. Lee et al., 2017b). Pada manusia, TNF- $\alpha$  terletak pada kromosom 6p21.3, memiliki empat ekson kecil, dan mengkodekan protein dengan panjang asam 233 asam amino; beberapa polimorfisme umum di wilayah promotor gen ini telah diidentifikasi. Ditemukan bahwa frekuensi genotipe dan alel dari polimorfisme TNF- $\alpha$  berada dalam keseimbangan *Hardy-Weinberg* pada pasien dan kontrol yang sehat (Xiu et al., 2018).

TNF- $\alpha$  memberikan peran homeostatis dan patofisiologis dalam sistem saraf pusat (SSP). Dalam kondisi patologis, astrosit dan terutama

mikroglia melepaskan sejumlah besar TNF- $\alpha$ . Selain itu, pensinyalan TNF- $\alpha$  yang terganggu juga dapat menyebabkan perubahan perkembangan hipocampus dan disfungsi kognitif. Lebih dari efek seperti stressor pada sistem saraf pusat, termasuk perubahan, sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenokortikal, dan ekspresi faktor neurotropik yang diturunkan dari otak, sitokin ini telah terbukti juga memiliki efek stimulasi pada sistem katekolaminergik; Namun, efek penghambatan terdeteksi dengan TNF- $\alpha$  kronis (Inoubli et al., 2018).

TNF- $\alpha$  adalah sitokin proinflamasi multifungsi yang diproduksi terutama oleh monosit dan makrofag. TNF- $\alpha$  memainkan peran kunci dalam mengatur peristiwa kompleks yang terlibat dalam peradangan dan kekebalan. Selain tindakan perifer, TNF- $\alpha$  diproduksi di sistem saraf pusat dan terlibat dalam pertumbuhan sel, diferensiasi, dan apoptosis. Meskipun sebagian besar studi telah secara konsisten melaporkan peningkatan kadar TNF- $\alpha$  di antara penderita skizofrenia (Lv et al., 2015).

Skizofrenia merupakan penyakit yang ditandai dengan gangguan pola pikir, halusinasi, dan berkurangnya kemampuan untuk merasakan emosi normal. Skizofrenia telah lama dikaitkan dengan imunitas, lingkungan dan faktor hereditas. Aktivasi respon sistem inflamasi pada pasien skizofrenia menjelaskan penyebab pasien skizofrenia mengalami neuroinflamasi (Reale et al., 2011; Siever & Davis, 2004).



**Skema 2.1 Hipotesis interaksi neuro-mikroglia sebagai patofisiologi Skizofrenia**

Dari beberapa penelitian yang telah dilakukan, telah ditemukan beberapa teori mengenai pathogenesis penyakit skizofrenia, salah satu diantaranya yaitu keterlibatan sistem imun pada Skema 2.1 Hipotesis interaksi neuron-mikroglia sebagai patofisiologi Skizofrenia. Aktivator imunologi / inflamasi seperti interferon (IFN- $\gamma$ ) dan lipopolisakarida (LPS), yang disebabkan oleh berbagai peristiwa stres dan peristiwa kehidupan yang mengaktifkan mikroglia di sistem saraf pusat. Mikroglia yang teraktivasi melepaskan sitokin pro-inflamasi dan radikal bebas. Mediator ini diketahui menyebabkan neuronal degenerasi, kelainan *white-matter* dan penurunan neurogenesis. Interaksi neuron-mikroglia ini mungkin menjadi salah satu dari faktor penting dalam patofisiologi skizofrenia yang melibatkan interleukin dan TNF- $\alpha$  (Monji et al., 2009).

Skizofrenia merupakan penyakit kompleks yang melibatkan beberapa gen dari ringan sampai sedang, dan mempunyai faktor risiko nongenetik seperti faktor lingkungan dan psikologis, adapun faktor risiko genetik dari skizofrenia adalah sitokin, regulator reaksi inflamasi dan perkembangan otak. Sebuah penelitian tentang hubungan polimorfisme gen sitokin dengan skizofrenia, menghasilkan bahwa ada hubungan antara interaksi gen dengan penyebab penyakit skizofrenia. Pasien skizofrenia mengalami disregulasi sistem imun dan peningkatan agen proinflamasi berupa IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, (TNF- $\alpha$ ) (Miller et al., 2011).

## **2.4 COVID-19**

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh Coronavirus jenis baru. Penyakit ini diawali dengan munculnya kasus pneumonia yang tidak diketahui etiologinya di Wuhan, China pada akhir Desember 2019 (Q. Li et al., 2020). Pemerintah China kemudian mengumumkan bahwa penyebab kasus tersebut adalah *Coronavirus* jenis baru yang kemudian diberi nama SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*). Virus ini berasal dari famili yang sama dengan virus penyebab SARS dan MERS. Meskipun berasal dari famili yang sama, namun SARS-CoV-2 lebih menular dibandingkan dengan SARS-CoV dan MERS-CoV (Cheng et al., 2020).

Penyakit ini menyebar dengan pesat secara global dan *World Health Organization* (WHO) mengumumkan penyakit ini sebagai *Virus Corona Disease* (COVID-19) yang disebabkan oleh virus SARS-Cov-2

serta dinyatakan sebagai Pandemi Global pada Maret 2020 (WHO, 2020).

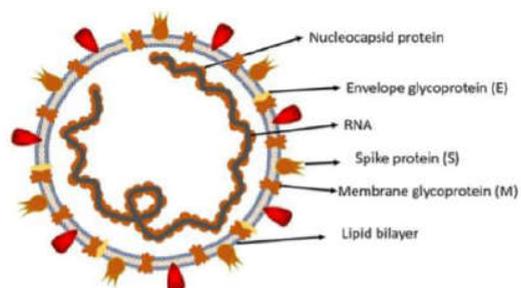
Indonesia melaporkan kasus pertama COVID-19 pada tanggal 2 Maret 2020 dan jumlahnya terus bertambah hingga sekarang. Sampai dengan tanggal 8 Maret 2021 Kementerian Kesehatan melaporkan 1.386.566 kasus konfirmasi COVID-19 dengan 38.547 kasus meninggal (CFR 3,45%) yang tersebar di 34 provinsi. Sebanyak 51,5% kasus terjadi pada laki-laki. Kasus paling banyak terjadi pada rentang usia 45-54 tahun dan paling sedikit terjadi pada usia 0-5 tahun. Angka kematian tertinggi ditemukan pada pasien dengan usia 55-64 tahun (KemenkesRI, 2020).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh CDC China, diketahui bahwa kasus paling banyak terjadi pada pria (51,4%) dan terjadi pada usia 30-79 tahun dan paling sedikit terjadi pada usia <10 tahun (1%). Sebanyak 81% kasus merupakan kasus yang ringan, 14% parah, dan 5% kritis (Wu & McGoogan, 2020). Orang dengan usia lanjut atau yang memiliki penyakit bawaan diketahui lebih berisiko untuk mengalami penyakit yang lebih parah. Usia lanjut juga diduga berhubungan dengan tingkat kematian. CDC China melaporkan bahwa CFR pada pasien dengan usia  $\geq 80$  tahun adalah 14,8%, sementara CFR keseluruhan hanya 2,3%. Hal yang sama juga ditemukan pada penelitian di Italia, di mana CFR pada usia  $\geq 80$  tahun adalah 20,2%, sementara CFR keseluruhan adalah 7,2% (Onder et al., 2020). Tingkat kematian juga dipengaruhi oleh penyakit bawaan pada pasien. Tingkat 10,5% pada

pasien dengan penyakit kardiovaskular, 7,3% pada pasien dengan diabetes, 6,3% pada pasien dengan penyakit pernapasan kronis, 6% pada pasien dengan hipertensi, dan 5,6% pada pasien dengan kanker.

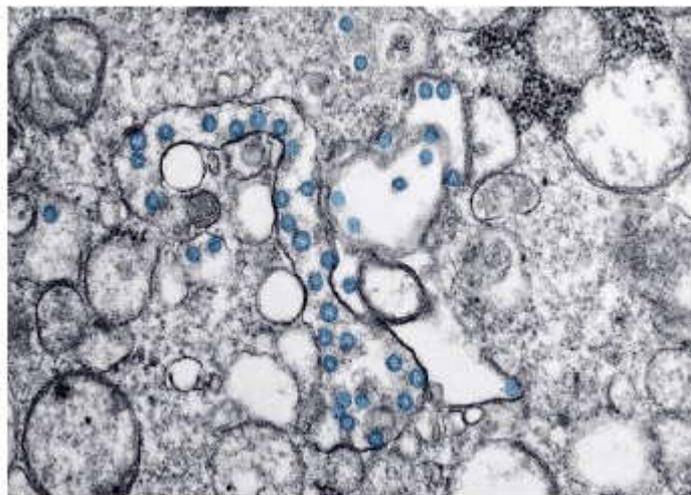
#### 2.4.1 Etiologi

Penyebab COVID-19 adalah virus yang tergolong dalam *family coronavirus*. Coronavirus merupakan virus RNA *strain* tunggal positif, berkapsul dan tidak bersegmen. Terdapat 4 struktur protein utama pada *Coronavirus* yaitu: protein N (nukleokapsid), glikoprotein M (membran), glikoprotein spike S (spike), protein E (selubung). *Coronavirus* tergolong ordo Nidovirales, keluarga Coronaviridae. *Coronavirus* ini dapat menyebabkan penyakit pada hewan atau manusia. Terdapat 4 genus yaitu *alphacoronavirus*, *betacoronavirus*, *gammacoronavirus*, dan *deltacoronavirus*. Sebelum COVID-19, ada 6 jenis *coronavirus* yang dapat menginfeksi manusia, yaitu HCoV-229E (*alphacoronavirus*), HCoV-OC43 (*betacoronavirus*), HCoVNL63 (*alphacoronavirus*), HCoV-HKU1 (*betacoronavirus*), SARS-CoV (*betacoronavirus*), dan MERS-CoV (*betacoronavirus*) (Shereen et al., 2020).



**Skema 2.2 Struktur Coronavirus**

*Coronavirus* yang menjadi etiologi COVID-19 termasuk dalam genus betacoronavirus, umumnya berbentuk bundar dengan beberapa pleomorfik, dan berdiameter 60-140 nm. Hasil analisis filogenetik menunjukkan bahwa virus ini masuk dalam subgenus yang sama dengan *coronavirus* yang menyebabkan wabah SARS pada 2002-2004 silam, yaitu Sarbecovirus. Atas dasar ini, *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) memberikan nama penyebab COVID-19 sebagai SARS-CoV-2 (Shereen et al., 2020).



**Skema 2.3. Gambaran Mikroskopis SARS-CoV-2**

Belum dipastikan berapa lama virus penyebab COVID-19 bertahan di atas permukaan, tetapi perilaku virus ini menyerupai jenis-jenis *coronavirus* lainnya. Lamanya *coronavirus* bertahan mungkin dipengaruhi kondisi-kondisi yang berbeda (seperti jenis permukaan, suhu atau kelembapan lingkungan). Penelitian (Doremalen et al., 2020) menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 dapat bertahan selama 72 jam pada

permukaan plastik dan *stainless steel*, kurang dari 4 jam pada tembaga dan kurang dari 24 jam pada kardus. Seperti virus corona lain, SARS-COV-2 sensitif terhadap sinar ultraviolet dan panas. Efektif dapat dinonaktifkan dengan pelarut lemak (*lipid solvents*) seperti eter, etanol 75%, ethanol, disinfektan yang mengandung klorin, asam peroksiasetat, dan khloroform (kecuali khlorheksidin).

#### **2.4.2 Penularan**

*Coronavirus* merupakan zoonosis (ditularkan antara hewan dan manusia). Penelitian menyebutkan bahwa SARS ditransmisikan dari kucing luwak (*civet cats*) ke manusia dan MERS dari unta ke manusia. Adapun, hewan yang menjadi sumber penularan COVID-19 ini masih belum diketahui (Shereen et al., 2020).

Masa inkubasi COVID-19 rata-rata 5-6 hari, dengan *range* antara 1 dan 14 hari namun dapat mencapai 14 hari. Risiko penularan tertinggi diperoleh di hari-hari pertama penyakit disebabkan oleh konsentrasi virus pada sekret yang tinggi. Orang yang terinfeksi dapat langsung dapat menularkan sampai dengan 48 jam sebelum onset gejala (presimptomatik) dan sampai dengan 14 hari setelah onset gejala. Sebuah studi (Du et al., 2020) melaporkan bahwa 12,6% menunjukkan penularan presimptomatik. Penting untuk mengetahui periode presimptomatik karena memungkinkan virus menyebar melalui droplet atau kontak dengan benda yang terkontaminasi. Sebagai tambahan, bahwa terdapat kasus konfirmasi yang

tidak bergejala (asimtomatik), meskipun risiko penularan sangat rendah akan tetapi masih ada kemungkinan kecil untuk terjadi penularan.

Berdasarkan studi epidemiologi dan virologi saat ini membuktikan bahwa COVID-19 utamanya ditularkan dari orang yang bergejala (simptomatik) ke orang lain yang berada jarak dekat melalui droplet. Droplet merupakan partikel berisi air dengan diameter  $>5-10 \mu\text{m}$ . Penularan droplet terjadi ketika seseorang berada pada jarak dekat (dalam 1 meter) dengan seseorang yang memiliki gejala pernapasan (misalnya, batuk atau bersin) sehingga droplet berisiko mengenai mukosa (mulut dan hidung) atau konjungtiva (mata). Penularan juga dapat terjadi melalui benda dan permukaan yang terkontaminasi droplet di sekitar orang yang terinfeksi. Oleh karena itu, penularan virus COVID-19 dapat terjadi melalui kontak langsung dengan orang yang terinfeksi dan kontak tidak langsung dengan permukaan atau benda yang digunakan pada orang yang terinfeksi (misalnya, stetoskop atau termometer) (Shereen et al., 2020).

Dalam konteks COVID-19, transmisi melalui udara dapat dimungkinkan dalam keadaan khusus dimana prosedur atau perawatan suportif yang menghasilkan aerosol seperti intubasi endotrakeal, bronkoskopi, suction terbuka, pemberian pengobatan nebulisasi, ventilasi manual sebelum intubasi, mengubah pasien ke posisi tengkurap, memutus koneksi ventilator, ventilasi tekanan positif non-invasif, trakeostomi, dan resusitasi kardiopulmoner. Masih diperlukan penelitian

lebih lanjut mengenai transmisi melalui udara (Du et al., 2020; Shereen et al., 2020).

### **2.4.3 Manifestasi Klinis**

Gejala-gejala yang dialami biasanya bersifat ringan dan muncul secara bertahap. Beberapa orang yang terinfeksi tidak menunjukkan gejala apapun dan tetap merasa sehat. Gejala COVID-19 yang paling umum adalah demam, rasa lelah, dan batuk kering. Beberapa pasien mungkin mengalami rasa nyeri dan sakit, hidung tersumbat, pilek, nyeri kepala, konjungtivitis, sakit tenggorokan, diare, hilang penciuman dan pembauran atau ruam kulit (KemenkesRI, 2020).

Menurut data dari negara-negara yang terkena dampak awal pandemi, 40% kasus akan mengalami penyakit ringan, 40% akan mengalami penyakit sedang termasuk pneumonia, 15% kasus akan mengalami penyakit parah, dan 5% kasus akan mengalami kondisi kritis. Pasien dengan gejala ringan dilaporkan sembuh setelah 1 minggu. Pada kasus berat akan mengalami *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), sepsis dan syok septik, gagal multi-organ, termasuk gagal ginjal atau gagal jantung akut hingga berakibat kematian. Orang lanjut usia (lansia) dan orang dengan kondisi medis yang sudah ada sebelumnya seperti tekanan darah tinggi, gangguan jantung dan paru, diabetes dan kanker berisiko lebih besar mengalami keparahan (Du et al., 2020).

#### **2.4.4 Diagnosis**

WHO merekomendasikan pemeriksaan molekuler untuk seluruh pasien yang terduga terinfeksi COVID-19. Metode yang dianjurkan adalah metode deteksi molekuler/NAAT (*Nucleic Acid Amplification Test*) seperti pemeriksaan RT-PCR.

#### **2.4.5 Tatalaksana**

Hingga saat ini, belum ada vaksin dan obat yang spesifik untuk mencegah atau mengobati COVID-19. Pengobatan ditujukan sebagai terapi simptomatis dan suportif. Ada beberapa kandidat vaksin dan obat tertentu yang masih diteliti melalui uji klinis (KemenkesRI, 2020).

### **2.5 Immunopatogenesis dan Badai Sitokin pada COVID-19**

Tubuh manusia memiliki sistem imun yang mengatur mekanisme perlindungan terhadap penyakit dengan mengidentifikasi dan membunuh patogen yang masuk ke dalam tubuh. Mekanisme ini diperankan oleh jaringan limfoid, sel imun yang merupakan sel efektor khusus, dan substansi kimia (seperti sitokin dan kemokin). Komponen-komponen tersebut akan berkerja sama dalam menjaga kekebalan tubuh. Sistem imun ini terbagi menjadi dua yaitu sistem imun bawaan (*innate immunity*) dan sistem imun adaptif (*adaptive immunity*). Dua sistem ini saling berinteraksi untuk menyediakan perlindungan dengan aktivasi dan proliferasi sel-sel efektor (Wasilyastuti et al., 2020).

Sama seperti penyakit pada umumnya, komponen imun dalam tubuh kita memegang peranan yang sangat penting dalam perjalanan COVID-19 ini. Akan tetapi, bagaimana mekanisme SARS-CoV-2 menginduksi sistem imun masih belum dapat dijelaskan secara pasti. Penelitian mengenai imunopatogenesis SARS-CoV-2 selalu dihubungkan dengan infeksi coronavirus sebelumnya yaitu SARS-CoV dan MERS-CoV (Lu et al., 2020).

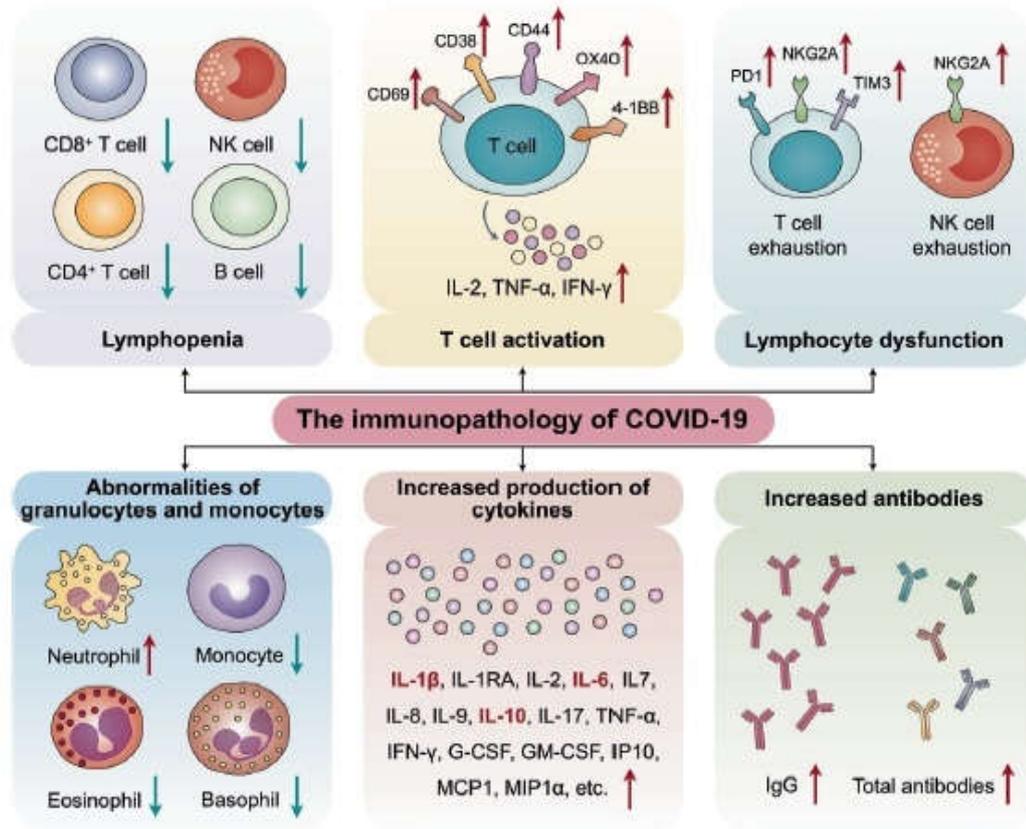
Sama dengan SARS-CoV, pada SARS-CoV-2 diduga setelah virus masuk ke dalam sel, genom RNA virus akan dikeluarkan ke sitoplasma sel dan ditranslasikan menjadi dua poliprotein dan protein struktural. Selanjutnya, genom virus akan mulai untuk bereplikasi. Glikoprotein pada selubung virus yang baru terbentuk masuk ke dalam membran retikulum endoplasma atau Golgi sel. Terjadi pembentukan nukleokapsid yang tersusun dari genom RNA dan protein nukleokapsid. Partikel virus akan tumbuh ke dalam retikulum endoplasma dan Golgi sel. Pada tahap akhir, vesikel yang mengandung partikel virus akan bergabung dengan membran plasma untuk melepaskan komponen virus yang baru (Doremalen et al., 2020)

Pada SARS-CoV, Protein S dilaporkan sebagai determinan yang signifikan dalam masuknya virus ke dalam sel pejamu (Doremalen et al., 2020). Telah diketahui bahwa masuknya SARS-CoV ke dalam sel dimulai dengan fusi antara membran virus dengan plasma membran dari sel. Pada proses ini, protein S2' berperan penting dalam proses pembelahan

proteolitik yang memediasi terjadinya proses fusi membran. Selain fusi membran, terdapat juga *clathrin-dependent* dan *clathrin-independent endocytosis* yang memediasi masuknya SARS-CoV ke dalam sel pejamu (H. Wang et al., 2008)

Faktor virus dan pejamu memiliki peran dalam infeksi SARS-CoV. Efek sitopatik virus dan kemampuannya mengalahkan respon imun menentukan keparahan infeksi. Disregulasi sistem imun kemudian berperan dalam kerusakan jaringan pada infeksi SARS-CoV-2. Respon imun yang tidak adekuat menyebabkan replikasi virus dan kerusakan jaringan. Di sisi lain, respon imun yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan jaringan (G. Li et al., 2020).

Masuknya virus baru ini juga diketahui melibatkan *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) sebagai reseptor sama seperti virus sebelumnya (Patel & Verma, 2020). Sitokin proinflamasi yaitu TNF- $\alpha$ , IL-1 dan IL-6 serta IL-8 dan penanda infeksi seperti prokalsitonin, ferritin dan *C-reactive protein* juga didapatkan lebih tinggi pada kasus dengan klinis berat. Sel T helper, T supresor, dan T regulator ditemukan menurun pada pasien COVID-19 dengan kadar T helper dan T regulator yang lebih rendah pada kasus berat (Qin et al., 2020). Peningkatan sitokin tersebut mengakibatkan kemotaksis dan akumulasi sel-sel imun (monosit, makrofag, dan sel T) di dalam paru sehingga pada akhirnya menyebabkan kerusakan pulmoner dan terjadi gangguan pernapasan (Tay et al., 2020).



### Skema 2.4 Immunopatologi COVID-19

Immunopatologi pada COVID-19 berupa lymphopenia, aktivasi dan disfungsi limfosit, abnormalitas granulosit dan monosit, peningkatan produksi sitokin dan peningkatan antibody IgG (L. Yang et al., 2020).

ARDS merupakan penyebab utama kematian pada pasien COVID-19. Penyebab terjadinya ARDS pada infeksi SARS-CoV-2 adalah badai sitokin, yaitu respon inflamasi sistemik yang tidak terkontrol akibat pelepasan sitokin proinflamasi dalam jumlah besar (IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- $\alpha$ , dan TGF $\beta$ ) serta kemokin dalam jumlah besar (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, dan CXCL10) (X. Li et al., 2020) *Granulocyte-colony stimulating factor*, *interferon- $\gamma$ -inducible protein 10*, *monocyte chemoattractant protein 1*, dan *macrophage inflammatory protein 1 alpha* juga didapatkan peningkatan.

Respon imun yang berlebihan ini dapat menyebabkan kerusakan paru dan fibrosis sehingga terjadi disabilitas fungsional. Badai sitokin yang berkelanjutan akan meningkatkan risiko hiperpermeabilitas vaskuler, kegagalan multiorgan, dan kematian (Jose & Manuel, 2020). Oleh karena itu, salah satu target terapi yang dikembangkan untuk kasus COVID-19 adalah dengan antisitokin atau dengan imunomodulator.

## 2.6 Chlorpromazine

Chlorpromazine (CPZ) merupakan turunan golongan *Phenothiazine*, rantai alifatik, digunakan pengobatan skizofrenia dan berbagai gangguan psikotik lainnya. Sedikit psikiater yang mengetahui bahwa Metylene Blue, obat anti-malaria pertama, merupakan golongan phenothiazine. Phenothiazine juga memiliki efek signifikan anti-mikroba sebagai makrofag, bakterisid dan inhibitor *efflux pump* (Stip et al., 2020).

Chlorpromazine adalah neuroleptik pertama mengatasi gejala psikosis. Awalnya diproduksi sebagai anti-histamin tahun 1937 oleh Daniel Bovet dan mendapat hadiah nobel. Kemudian tahun 1946 oleh Jean Sigwald digunakan sebagai obat anti-parkinson. Pada tahun 1951, Jean Sigwald bersama Daniel Bouttier menemukan Chlorpromazine efektif menghilangkan gejala halusinasi pada pasien psikotik. Pada tahun 1952, ditemukan dosis efektif 300-500 mg per oral. Sehingga tahun 1957 ditemukan kriteria obat neuroleptik / mayor tranquilizer / antipsikotik. Butuh 10 tahun kemudian oleh Arvid Carlsson untuk menemukan hipotesis teori Dopaminergik pada Skizofrenia (Stip et al., 2020).

### **2.6.1 Chlorpromazine sebagai Anti-psikotik pada Skizofrenia**

Chlorpromazine tergolong sebagai antipsikotik tipikal, tradisional, atau konvensional. Bekerja sebagai antagonis reseptor dopamin potensi rendah. Obat antipsikotik atipikal mengurangi gejala psikotik dengan menghambat pengikatan dopamin pada reseptor dopamin D<sub>2</sub>. Efek antipsikotik tampak berasal dari inhibisi neurotransmisi dopaminergik pada tonjolan dopamin mesokortikal, sedangkan efek samping Parkinson terjadi akibat blokade jalur nigrostriatal. Inhibisi jalur tuberoinfundibular bertanggung jawab terhadap efek endokrin obat. Obat ini mengurangi gejala psikotik akibat gangguan psikiatri primer, seperti skizofrenia atau keadaan medis lain (Sadock et al., 2015).

Dosis Chlorpromazine 300-800 mg per hari. Dengan dosis anjuran 200-400 mg. Waktu puncak dalam plasma darah 1-4 jam setelah konsumsi per oral. Antagonis reseptor dopamin dapat memiliki efek sedasi dan menenangkan dalam satu jam setelah pemberian, tetapi perbaikan penuh gejala positif psikotik biasanya timbul dalam 1-2 minggu setelah terapi dimulai. Dosis tunggal 100 mg per hari biasanya diberikan pada waktu sebelum tidur untuk menginduksi tidur dan mengurangi insiden efek samping (Arana G.W, 2000).

Dominan antipsikotik dimetabolisme di hepar menjadi demethylated dan hydroxylated dengan bantuan enzim CYP450. Bentuk ini lebih larut dalam air sehingga lebih mudah dieksresikan oleh ginjal. Hydroxylated dimetabolisme lanjut dengan konjugasi dengan asam glukoronat. Hasil

metabolisme ini menjadi phenothiazine aktif sebagai antagonis reseptor dopamine (Arana G.W, 2000).

Efek samping Chlorpromazine, antara lain (Procyshyn & Bezchlibnyk-Butler, 2015):

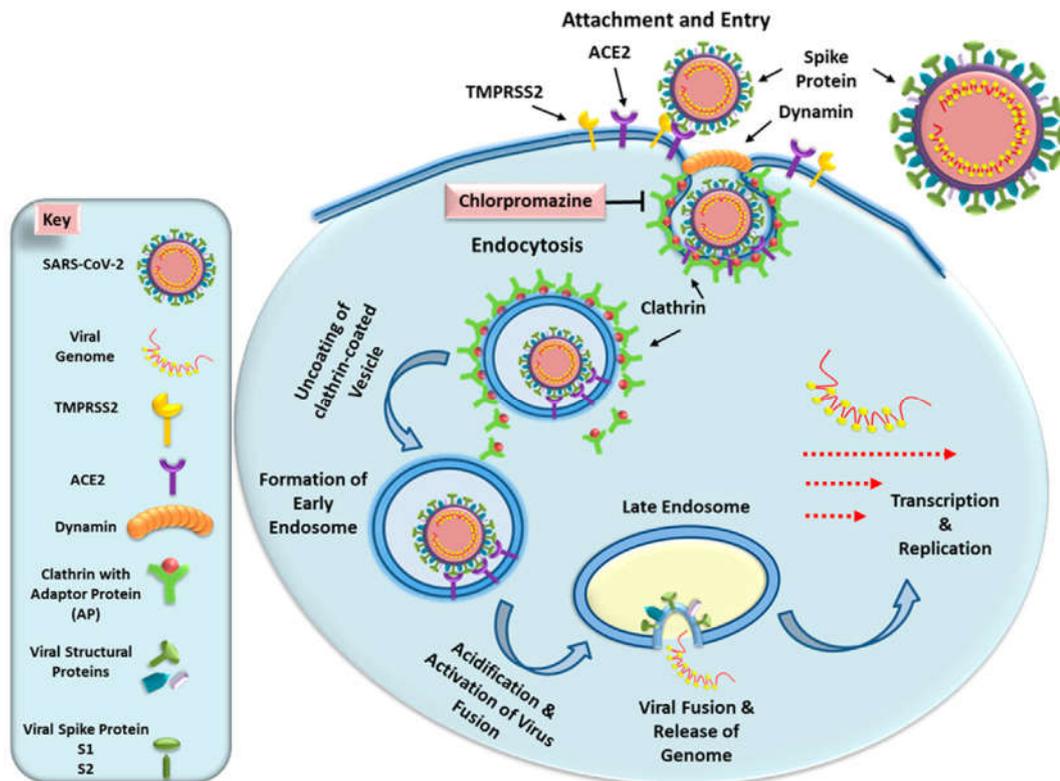
- a. Efek pada jantung. Penggunaan chlorpromazine memperpanjang interval PR dan QT, menumpulkan gelombang T, dan mendepresi segmen ST. Jika interval QT melampaui 0,44 ms, dapat meningkatkan risiko takikardia ventrikel atau fibrilasi ventrikel sehingga kematian mendadak.
- b. Hipotensi ortostatik (postural). Gangguan ini paling sering terjadi selama beberapa hari pertama terapi. Bahaya utama adalah pasien dapat pingsan dan jatuh.
- c. Efek hematologis. Agranulositosis adalah masalah hematologis yang mengancam nyawa, sering terjadi selama 3 bulan pertama terapi dengan insiden kira-kira 1 pada 10.000 pasien.
- d. Efek antikolinergik perifer. Mulut dan hidung kering, penglihatan kabur, konstipasi, retensi urine dan midriasis. Beberapa pasien juga mengalami mual dan muntah.
- e. Efek endokrin. Peningkatan sekresi prolaktin, yang dapat menimbulkan pembesaran payudara, galaktorea, dan impotensi pada laki-laki serta amenorea dan hambatan orgasme pada perempuan.

- f. Penambahan berat badan. Dapat menimbulkan diabetes tipe II dan mengurangi kepatuhan minum obat akibat penambahan berat badan pada beberapa pasien.
- g. Efek dermatologis. Berbagai erupsi kulit-urtikaria, makulopapular, peteki dan edema. Erupsi ini terjadi di awal terapi minggu pertama dan pulih spontan.
- h. Efek neurologis. Berupa parkinsonisme, tremor, akathisia, dan distonia. Dapat juga memicu kejang.
- i. Kehamilan dan menyusui. Jika memungkinkan hindari penggunaan chlorpromazine selama kehamilan, terutama trisemester pertama. Dapat menurunkan reseptor dopamine pada neonates, meningkatkan kolesterol dan gangguan perilaku. Perempuan yang konsumsi Chlorpromazine sebaiknya tidak menyusui bayi karena phenothiazine melewati ASI.

### **2.6.2 Chlorpromazine sebagai anti-viral**

Chlorpromazine juga menunjukkan aktivitas antivirus terhadap sejumlah virus, termasuk adeno, Ebola, influenza, dan virus corona. Aktivitas anti-virus dari Chlorpromazine terutama dijelaskan dengan menghambat endositosis yang diperantarai Clathrin. Komponen kunci dari virulensinya adalah proses masuknya virus ke dalam sel inang menggunakan jalur endositik, meskipun jalur non-endosom lainnya juga

dapat digunakan, tergantung pada jenis sel dan strain virus yang digunakan (Stip et al., 2020).



**Skema 2.5 Langkah awal siklus hidup SARS-CoV-2**

SARS-CoV-2 secara khusus memasuki sel targetnya dengan mengikat protein spike virus S dengan reseptor permukaan sel ACE2 Skema 2.3; (Hoffmann et al., 2020). Setelah menempel pada reseptor targetnya, virus diapit oleh membran sel yang mulai membentuk vesikel. Ini membulat dan menegang karena aglomerasi sangkar protein berserat, clathrin, kemudian memisahkan dari membran sel dengan menutup secara bertahap dan membentuk leher yang menyusut dan menghilang di bawah aksi dinamin merupakan protein yang menutup kantong. Kemudian vesikel kehilangan clathrins dan bergabung dengan endosom. Endosom

yang tidak memiliki membran terjadi fusi antara selubung virus dan membran endosom. Di bawah aksi dari protease membran, virus berfusi dengan dinding yang endosome (skema 2.3).

Entri SARS-CoV-2 memerlukan pelapis dasar oleh protease yang terikat membran sel seperti TMPRSS2. Ini adalah subunit S1 yang berinteraksi dengan reseptor ACE2 melalui domain pengikat reseptor. Domain S2 memulai proses fusi membran melalui aktivasi lebih lanjut oleh protease lisosom, memungkinkan pelepasan materi genetiknya di dalam sitosol sel target (skema 2.3). Ini modus penetrasi, yang dikenal sebagai *clathrin and dynamin-dependent* juga terdapat di SARS-CoV-1, MERS-COV, virus hepatitis C dan Influenza A (Stip et al., 2020).

Penghambatan dinamin merupakan bagian penting dari mekanisme kerja Chlorpromazine (lihat skema 2.3). Di antara penghambat dinamin, hanya fenotiazin yang disetujui secara klinis yang digunakan pada konsentrasi yang hampir sama dan pada tingkat yang relevan secara klinis. Ini berpotensi menjelaskan mekanisme kerja dan dosisnya.

Dengan demikian, infeksi sel inang oleh SARS-CoV-2 telah terbukti rentan terhadap agen lisosomotropik seperti klorokuin yang menetralkan pH asam yang diamati pada kompartemen endosom-lisosom. Chlorpromazine termasuk dalam keluarga obat amfifilik kationik dan dengan demikian meningkatkan pH lisosom intra-vesikuler. Hal ini memblokir masuknya virus ke dalam sel dengan menghambat aktivasi protease lisosom yang memungkinkan fusi virus dengan endosom dan

pelepasan materi genetik virus ke dalam sitosol. Berdasarkan pengamatan ini, *endocytic pathway* yang terdiri dari endosome dan lisosom telah menjadi target yang penting untuk pengembangan Chlorpromazine dalam mengatasi penyakit yang disebabkan oleh coronavirus (Stip et al., 2020).

Chlorpromazine juga difokuskan pada efek imunomodulator dapat meningkatkan kadar IgM dalam darah manusia. Seiring dengan itu, Chlorpromazine mengurangi kadar serum beberapa sitokin pro-inflamasi seperti IL-2, IL-4, dan TNF (Muric et al., 2020). Penelitian pada pasien Skizofrenia di Medan dengan mengukur kadar TNF- $\alpha$  serum yang mendapat antipsikotik rata-rata 3,40 (0,65-43,8) pg/mL, dibandingkan orang kontrol sehat 14,75 (5,18-31,1) pg/mL (Hasbi et al., 2020).

## **2.7 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)**

Skala penilaian terhadap gejala positif dan gejala negatif pada skizofrenia yang dikembangkan bermula dari ditemukannya heterogenitas hasil-hasil penelitian yang tidak konsisten, yang diduga akibat metode pengukuran yang kurang dapat di percaya. Berbagai instrumen dan kuesioner dikembangkan untuk mengukur kedua jenis kelompok gejala tersebut antara lain : *The Scale for Assesment of Negative Symptom* (SANS) *The Negative Symptom Rating Scale* (NSRS), dan *positive and Negative Symptom Scale* (PANSS) (Kusumawardhani, 1994).

PANSS dibuat oleh Stanley Kay, Lewis Opler, dan Abraham Fiszbein pada tahun 1987 yang diambil dari dua instrumen terdahulu yaitu

*Brief Psychiatric Rating Scale* dan *Psychopathology Rating scale*. Uji reliabilitas interrater dan test-retest telah dilakukan oleh Kay dan Opler pada tahun 1987 dengan hasil yang tinggi (Kay, 1990). Untuk dapat digunakan di Indonesia, telah dilakukan uji reliabilitas, validitas, dan sensitivitas oleh A. Kusumawardhani dan tim FKUI pada tahun 1994. Reliabilitas internal di uji dengan rumus koefisien alfa dari Cronbach terhadap 140 pasien skizofrenia. Hasil terjemahan PANSS ke dalam bahasa Indonesia sesuai dengan PANSS asli yang berbahasa Inggris (Kusumawardhani, 1994).

PANSS terdiri dari 33 item yang masing-masing item dinilai dalam 7 skala poin. Tujuh item dikelompokkan ke dalam gejala positif, tujuh item untuk gejala negatif, enam belas item untuk menilai psikopatologi umum, dan terdapat tiga item tambahan yang menilai resiko agresi. Masing-masing item dinilai sebagai berikut : 1 = tidak ada, 2 = minimal, 3 = ringan, 4 = sedang, 5 = agak berat, 6 = berat, 7 = sangat berat. Setelah dilakukan penilaian untuk masing-masing item, maka akan didapatkan nilai akumulasi yang diinterpretasi sebagai berikut : sakit ringan = 58, sakit sedang = 75, terlihat nyata sakit = 95, sakit berat = 116, dan sakit sangat berat = 147 (Leucht et al., 2005).

Untuk menentukan perbaikan klinis atau keberhasilan suatu terapi dapat diukur saat sebelum terapi dan sesudah terapi. Presentase perubahan total skor PANSS yang mengindikasikan perbaikan klinis adalah sebagai berikut : perbaikan minimal jika didapatkan penurunan

skor  $\pm$  19-28%, perbaikan sedang jika didapatkan penurunan skor + 29-40%, banyak perbaikan jika terjadi penurunan skor  $\pm$  40-53%, sangat banyak perbaikan jika terjadi penurunan skor  $\pm$  53-71%. Selain itu, penilaian perbaikan klinis atau keberhasilan terapi dapat pula dilihat dari penurunan kriteria sakit berdasarkan skor total PANSS (Amir, 2015).

## **2.8 Clinical Global Impression Schizophrenia (CGI-SCH)**

Skala CGI-SCH memperhitungkan gejala positif, negatif, tekanan mental, kognitif, serta keparahan skizofrenia secara totalitas. Skala (CGI-SCH) merupakan instrumen evaluasi pendek yang awal mulanya dikembangkan dari skala Clinical Global Impression (CGI) serta skala Penderita CGI-Bipolar (CGI-BP). Kemudian dikembangkan lagi dalam menekuni hasil penyembuhan antipsikotik skizofrenia dalam suatu riset studi observasional (*Skizofrenia Outpatient Health Outcomes* (SOHO) (Haro et al., 2003).

Riset ini merumuskan kalau skala CGI-SCH merupakan instrumen yang valid dan andal dalam mengevaluasi tingkatan keparahan serta respon penyembuhan pada skizofrenia. Pemberian instrumen simpel, ringkas, hingga cepat yang menjadikannya skala yang pas untuk digunakan dalam riset observasi dalam aplikasi klinis teratur (Haro et al., 2003).

CGI-SCH merupakan skala yang lebih simpel sebab cuma terdiri dari 2 jenis yaitu tingkatan keparahan penyakit dan tingkatan perubahan. Tingkatan keparahan jenis penyakit mengevaluasi suasana sepanjang

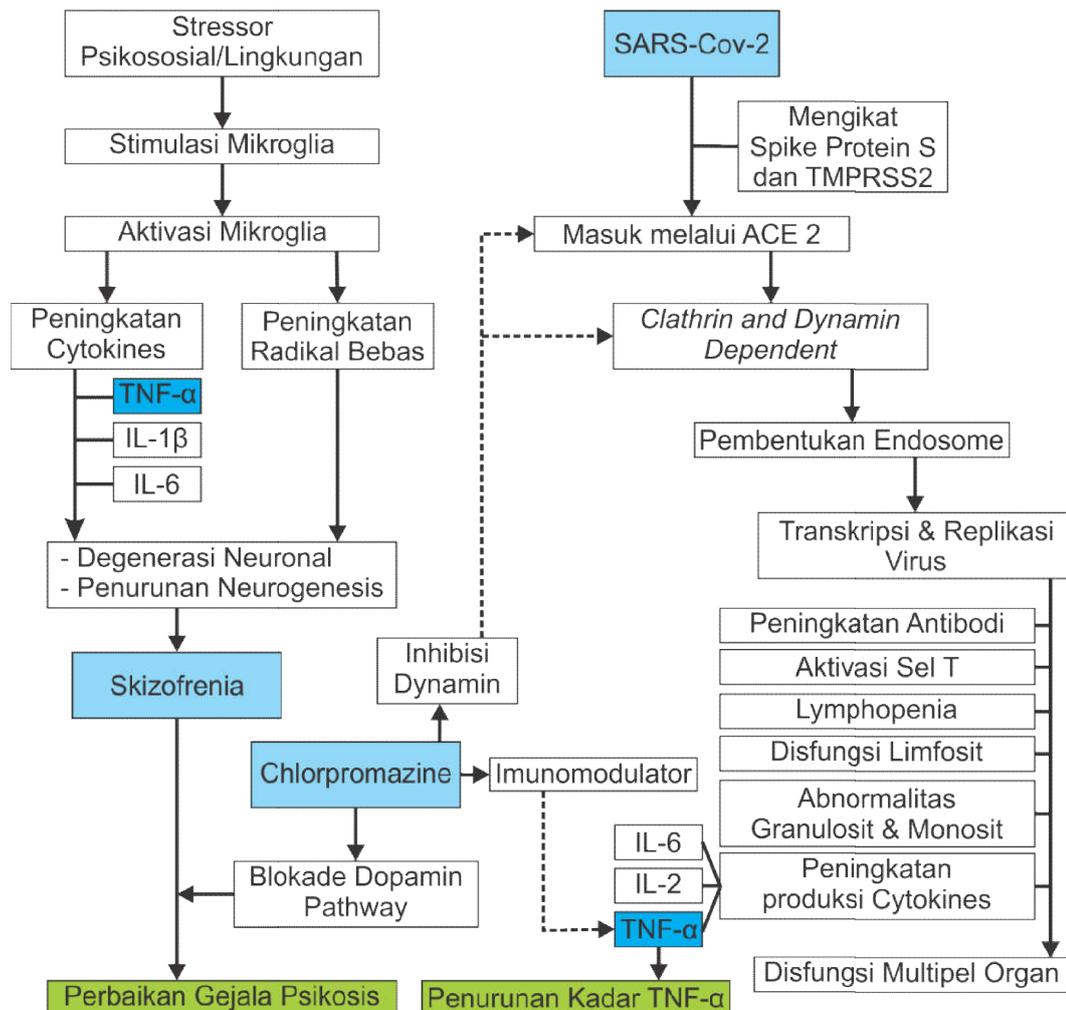
seminggu saat sebelum evaluasi, sebaliknya tingkatan jenis perubahan mengevaluasi pergantian dari penilaian. Tiap jenis berisi 5 peringkat yang berbeda (positif, negatif, tekanan mental, kognitif, dan global) yang dievaluasi memakai skala ordinal 7 poin. Nilai *Pearson product moment* didapat koefisien korelasi sebesar 0,751 dan Uji Reliabilitas ICC > 0,70 (Haro et al., 2003).

### BAB III

## KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP

### 3.1 Kerangka Teori

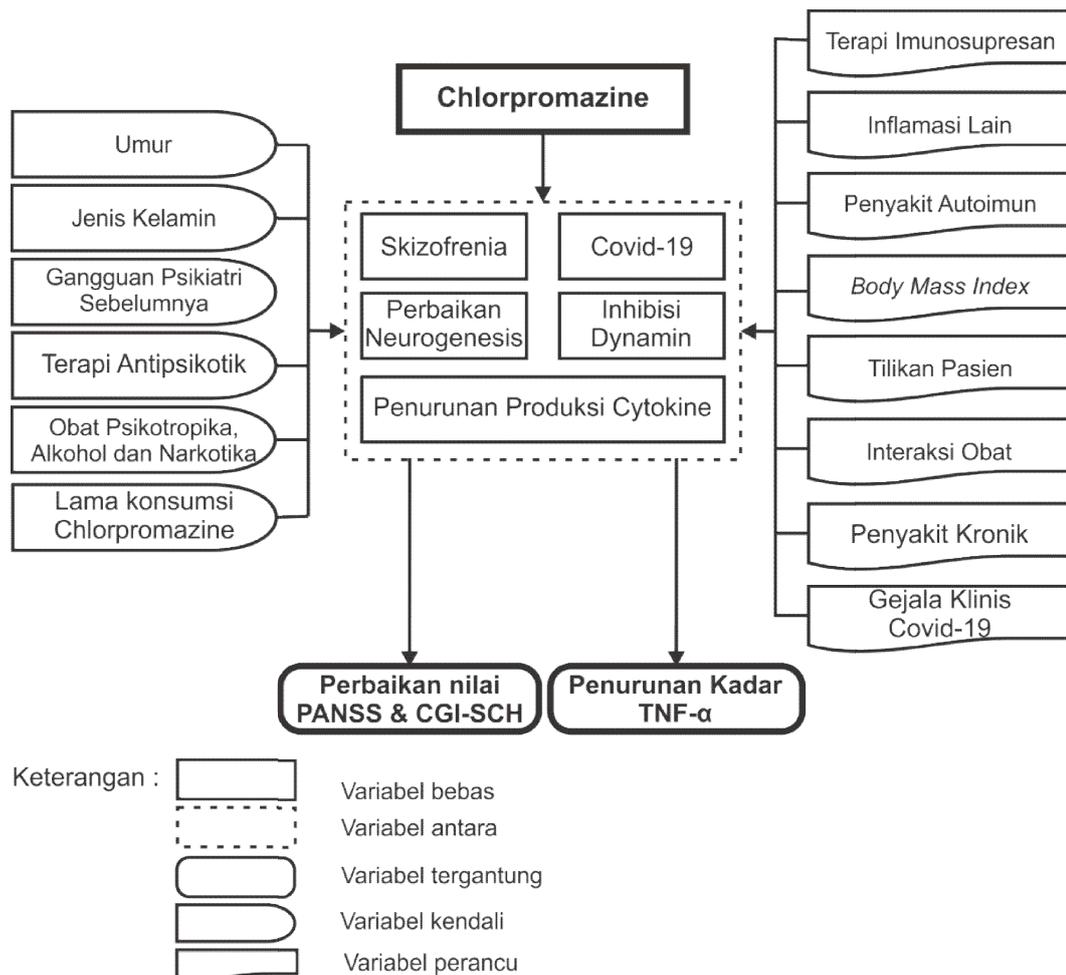
Berdasarkan teori yang telah dipaparkan dan ditelaah dari berbagai sumber, maka kerangka teori yang berhubungan dengan penelitian ini dapat dijabarkan pada skema berikut ini.



Skema 3.1 Kerangka Teori

### 3.2 Kerangka Konsep

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



**Skema 3.2 Kerangka Konsep**