

TESIS

**PENGARUH PEMBERIAN *ADJUVANT THERAPY*
PROBIOTIK TERHADAP PERBAIKAN GEJALA KLINIS &
KADAR INTERLEUKIN 6 PADA PASIEN SKIZOFRENIA**

Disusun dan Diajukan oleh

dr. Edy Husnul Mujahid

C065171006



**DEPARTEMEN ILMU KEDOKTERAN JIWA
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2022

**PENGARUH PEMBERIAN *ADJUVANT THERAPY* PROBIOTIK
TERHADAP PERBAIKAN GEJALA KLINIS & KADAR INTERLEUKIN 6
PADA PASIEN SKIZOFRENIA**

KARYA AKHIR

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi

Ilmu Kedokteran Jiwa

Disusun dan Diajukan oleh :

EDY HUSNUL MUJAHID

Kepada

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

2022

LEMBAR PENGESAHAN

**PENGARUH PEMBERIAN ADJUVANT THERAPY PROBIOTIK
TERHADAP PERBAIKAN GEJALA KLINIS & KADAR INTERLEUKIN 6
PADA PASIEN SKIZOFRENIA**

*Effect of Probiotic Adjuvant Therapy on Improvement of Clinical Symptoms
& Interleukin 6 Levels in Schizophrenic Patient*

Disusun dan diajukan oleh:

EDY HUSNUL MUJAHID
C065171006

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 **18 Februari 2022**

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing Utama

dr. Eryln Limoa, Sp.KJ, Ph.D
NIP. 19771117 200912 2 002

Pembimbing Anggota

Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ
NIP. 19700114 200112 2 001

Kepala Program Studi

Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ
NIP. 19700114 200112 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran



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 : Edy Husnul Mujahid
NIM : C065171006
Program Studi : Ilmu Kedokteran Jiwa

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis yang saya susun yang berjudul: “**Pengaruh Pemberian *Adjuvant Therapy* Probiotik Terhadap Perbaikan Gejala Klinis & Kadar Interleukin 6 Pada Pasien Skizofrenia**”, adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 19 Februari 2022

Yang menyatakan,



Edy Husnul Mujahid

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 "Pengaruh Pemberian *Adjuvant Therapy* Probiotik Terhadap Perbaikan Gejala Klinis & Kadar Interleukin 6 Pada Pasien Skizofrenia" sebagai salah satu persyaratan dalam Ujian Akhir Nasional / *National Board Examination* (NBE) dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kedokteran Jiwa.

Pada penyusunan tesis ini, tentunya saya mengalami beberapa kendala, hambatan, tantangan, serta kesulitan namun karena adanya bimbingan dan dukungan dari berbagai pihak sehingga 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. Ibu dr. Erlyn Limoa, Sp.KJ, Ph.D sebagai Pembimbing Utama sekaligus Sekretaris Program Studi Psikiatri FK UNHAS dan Penasehat Akademik, Ibu Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ sebagai Pembimbing Anggota sekaligus Kepala Program Studi Psikiatri FK UNHAS, 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. Aminuddin M.Nut & Diet, Ph.D, Sp.GK dan Bapak dr. Rinvil Renaldi, M.Kes, Sp.KJ(K) sebagai penguji atas koreksi, saran dan bimbingan yang bermanfaat sehingga penulis dapat menyempurnakan karya akhir ini.
4. Bapak Dr. dr. Sonny T. Lisal, Sp.KJ sebagai Kepala Departemen Psikiatri FK-UNHAS yang selalu menjadi panutan, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada saya dalam berbagai kegiatan selama masa pendidikan.
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 Prof. Dr. H. Muh. Dahlan Muhammad, M.Ag dan Ibunda (alm) Dra. Hj. Salmah Intan, M.PdI atas kasih sayang, dukungan dan terutama doa yang senantiasa diberikan sehingga bisa melewati masa pendidikan ini. Istri tercinta dr. Wa Ode Syakinah dan anak tersayang Faiq Ahsan Arrayyan atas pengertiannya, semangat dan doa yang selalu diberikan.

7. Teman-teman seangkatan, dr. Ahmad Andi Sameggu, 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.
8. Rekan Residen Psikiatri FK UNHAS yang telah memberikan dukungan dan bantuan selama masa pendidikan.
9. Institusi Lembaga Riset IDI serta PT. Unilever Indonesia, Tbk terima kasih sehingga penelitian ini bisa terlaksana.
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, 19 Februari 2022



Edy Hushul Mujahid

ABSTRAK

Edy Husnul Mujahid. Pengaruh Pemberian *Adjuvant Therapy* Probiotik Terhadap Perbaikan Gejala Klinis & Kadar Interleukin 6 Pada Pasien Skizofrenia (*dibimbing oleh Erlyn Limoa, Saidah Syamsuddin, Burhanuddin Bahar*)

Tujuan : Penyebab skizofrenia belum sepenuhnya dibuktikan tetapi ada yang mendukung hubungan interaksi variabel genetik dan lingkungan sebagai etiologinya. Terdapat hubungan antara mikrobiota usus dengan kesehatan jiwa. Temuan terbaru bahwa *Gut-brain axis* mempengaruhi sistem endokrin, neural, dan imunitas. Konsep pengobatan terbaru adalah psikobiotik dimana probiotik yang memiliki kandungan sifat psikotropika dan terbukti dengan pemberian yang tepat bisa dan memberikan manfaat fisiologis dan psikologis. Sebagian besar studi menyarankan konsumsi formulasi probiotik meningkatkan fungsi kognitif, manajemen stres dan pengambilan keputusan. Penelitian yang melibatkan uji klinis masih sangat terbatas tentang probiotik terlebih terhadap pasien skizofrenia.

Metode : Penelitian ini merupakan *Eksperimental Double Blind* dilakukan di Rumah Sakit Khusus Daerah Dadi Provinsi Sulawesi Selatan Indonesia pada bulan November-Desember 2021 dan pengujian sampel dilakukan di Laboratorium Penelitian RSPTN UNHAS. Sampel penelitian adalah pasien skizofrenia menjalani rawat inap yang mendapat Risperidon dosis terapi & sebanyak 21 orang perlakuan dan 21 orang kontrol. Subjek penelitian diukur dengan PANSS pekan 0,2,4,& 6 kemudian kelompok perlakuan mendapatkan probiotik 1 kapsul/12 jam/oral selama 6 minggu dan kelompok kontrol mendapat placebo 1 kapsul/12 jam/oral selama 6 minggu. Serta dilakukan 2 kali pengukuran IL-6 dengan *Enzyme-Linked Immunosorbent Assays* (ELISA) pada kedua kelompok yaitu pada awal pekan 0 dan akhir pekan ke 6.

Hasil : Penurunan nilai PANSS yang menggambarkan perbaikan gejala klinis kelompok penderita Skizofrenia setelah mendapat antipsikotik dosis terapi dan kapsul probiotik atau kelompok perlakuan begitupun dengan kelompok skizofrenia yang mendapat antipsikotik dosis terapi dan kapsul plasebo atau kelompok kontrol. Tetapi Penurunan kelompok skizofrenia setelah mendapat antipsikotik dosis terapi dan kapsul probiotik lebih bermakna dibandingkan kelompok yang tidak mendapat probiotik ($p < 0.001$). Serta penurunan kadar IL-6 *baseline* pada kelompok perlakuan dari 11.2 *pg/ml* menjadi 7.59 *pg/ml* setelah 6 pekan dengan selisih 3.61 *pg/ml* ($p < 0,001$). Sementara kelompok kontrol pada IL-6 *baseline* dari 11.0 *pg/ml* menjadi 8.54 *pg/ml* dengan selisih 2.46 *pg/ml* ($p < 0,001$) dan penurunan Kadar IL-6 yang lebih besar pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol ($p < 0.002$). Hal ini menandakan adanya perbaikan yang signifikan pada kadar IL-6 kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Kesimpulan : Perbaikan gejala klinis dan penurunan kadar IL-6 pada kelompok penderita skizofrenia yang mendapat Risperidone dengan *Adjuvant Therapy* Probiotik lebih baik dibandingkan kelompok penderita skizofrenia yang mendapat Risperidone tanpa *Adjuvant Therapy* Probiotik.

Kata kunci : IL-6, PANSS, Probiotik, Risperidone, Skizofrenia

ABSTRACT

Edy Husnul Mujahid. Effect of Probiotic Adjuvant Therapy on Improvement of Clinical Symptoms & Interleukin 6 Levels in Schizophrenic Patient (Supervised by Eryln Limoa, Saidah Syamsuddin, Burhanuddin Bahar)

Aim and objective : The cause of schizophrenia has not been fully proven but there is support for the interaction of genetic and environmental variables as the etiology. There is a relationship between gut microbiota and mental health. Recent findings suggest that the Gut-brain axis affects the endocrine, neural, and immune systems. The latest treatment concept is psychobiotics, where probiotics contain psychotropic properties and are proven with proper administration and can provide physiological and psychological benefits. Most studies suggest consumption of probiotic formulations improves cognitive function, stress management and decision making. Research involving clinical trials is still very limited on probiotics, especially in schizophrenic patients

Method : This research is a Double Blind Experiment conducted at the Dadi Regional Special Hospital, South Sulawesi Province, Indonesia in November-December 2021 and sample testing is carried out at the UNHAS RSPTN Research Laboratory. The research sample was schizophrenic patients undergoing hospitalization who received therapeutic doses of Risperidone & as many as 21 treatment people and 21 controls. Research subjects were measured with PANSS 0, 2, 4, & 6 weeks, then the treatment group received 1 capsule/12 hours/oral probiotics for 6 weeks and the control group received 1 capsule/12 hours/oral placebo for 6 weeks. In addition, 2 measurements of IL-6 using Enzyme-Linked Immunosorbent Assays (ELISA) were performed in both groups, namely at the beginning of week 0 and the end of week 6.

Result : The decrease in the PANSS value which describes the improvement in clinical symptoms of the Schizophrenic group after receiving therapeutic doses of antipsychotics and probiotic capsules or the treatment group as well as the schizophrenia group receiving therapeutic doses of antipsychotics and placebo capsules or the control group. However, the decrease in the schizophrenia group after receiving therapeutic doses of antipsychotic and probiotic capsules was more significant than the group that did not receive probiotics ($p < 0.001$). As well as a decrease in baseline IL-6 levels in the treatment group from 11.2 pg/ml to 7.59 pg/ml after 6 weeks with a difference of 3.61 pg/ml ($p < 0.001$). While the control group at baseline IL-6 from 11.0 pg/ml to 8.54 pg/ml with a difference of 2.46 pg/ml ($p < 0.001$) and a greater decrease in IL-6 levels in the treatment group than the control group ($p < 0.002$). This indicates a significant improvement in IL-6 levels in the treatment group compared to the control group.

Conclusion : Improvement in clinical symptoms and decreased levels of IL-6 in the group of schizophrenic patients who received Risperidone with Adjuvant Therapy Probiotics was better than the group of schizophrenic patients who received Risperidone without Adjuvant Therapy Probiotics.

Keyword : IL-6, PANSS, Probiotics, Risperidone, Schizophrenia.

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	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Hipotesis Penelitian.....	4
1.5 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Skizofrenia	6
2.2 Neuroinflamasi Skizofrenia.....	11
2.3 Teori Gut Brain Axis & HPA Axis.....	15
2.4 Probiotik & Psikobiotik.....	20
2.5 Risperidone.....	39
2.6 <i>Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)</i>	44
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP	
3.1 Kerangka Teori	47
3.2 Kerangka Konsep.....	48

BAB IV METODE PENELITIAN	
4.1 Desain Penelitian	49
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian	49
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	49
4.4 Kriteria Seleksi	51
4.5 Jenis Data dan Instrumen Penelitian	51
4.6 Manajemen Penelitian.....	52
4.7 Izin Penelitian dan Kelaikan Etik (<i>Ethical Cleareance</i>)	56
4.8 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	57
4.9 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	57
4.10 Alur Penelitian.....	60
BAB V HASIL PENELITIAN	
5.1 Hasil Penelitian	61
5.2 Pembahasan	73
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	
6.1 Kesimpulan	84
6.2 Saran	84
DAFTAR PUSTAKA.....	85
LAMPIRAN	89

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1a Karakteristik subjek penelitian	63
Tabel 5.1b Karakteristik subjek penelitian berdasarkan status gizi.....	64
Tabel 5.1c Perbandingan Status Gizi antara Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol	64
Tabel 5.2 Perbandingan IL-6 pada kelompok perlakuan dan kelompok Kontrol	65
Tabel 5.3 a Perbandingan PANSS pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol	67
Tabel 5.3 b Perbandingan Perbaikan Gejala Klinis berdasarkan selisih PANSS <i>baseline</i> dan pekan 6 pada Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan	67
Tabel 5.4 a Korelasi antara nilai IL-6 dan nilai PANSS Total	69
Tabel 5.4 b Korelasi antara selisih nilai IL-6 dan selisih nilai PANSS Total.	72

DAFTAR GRAFIK

Grafik 5.1	Perbandingan penurunan IL 6 pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol	66
Grafik 5.2	Perbandingan Penurunan PANSS pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol	68
Grafik 5.3a	Korelasi kadar IL-6 serum <i>baseline</i> dengan PANSS Total pekan awal pada kelompok perlakuan.....	70
Grafik 5.3b	Korelasi kadar IL-6 serum <i>baseline</i> dengan PANSS Total setelah pekan ke 6 pada kelompok perlakuan.....	70
Grafik 5.3c	Korelasi kadar IL-6 serum setelah pekan ke 6 dengan PANSS Total pekan awal pada kelompok perlakuan.....	71
Grafik 5.3d	Korelasi kadar IL-6 serum setelah pekan ke 6 dengan PANSS Total setelah pekan ke 6 pada kelompok perlakuan...	71
Grafik 5.4a	Korelasi kadar IL-6 <i>baseline</i> dengan PANSS Total pekan awal kelompok kontrol.....	71
Grafik 5.4b	Korelasi kadar IL-6 <i>baseline</i> dengan PANSS Total setelah pekan ke 6 kelompok kontrol.....	71
Grafik 5.4c	Korelasi kadar IL-6 setelah pekan ke 6 dengan PANSS Total pekan awal kelompok kontrol	72
Grafik 5.4d	Korelasi kadar IL-6 setelah pekan ke 6 dengan PANSS Total setelah pekan ke 6 kelompok kontrol.....	72
Grafik 5.5	Korelasi antara selisih PANSS dengan selisih IL-6 kelompok Perlakuan	73
Grafik 5.6	Korelasi antara selisih PANSS dengan selisih IL-6 kelompok Kontrol	73

DAFTAR SKEMA

	Halaman
Skema 1 Mekanisme Microbiota berpengaruh terhadap SSP	14
Skema 2 Komunikasi Gut-Brain	17
Skema 3 Efek Probiotik dan Prebiotik pada Gut Brain Axis.....	31

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 <i>Positive and Negative Syndrome Scale</i> (PANSS)	89
Lampiran 2 Rekomendasi Persetujuan Etik FK UH & RS WS	90
Lampiran 3 Izin Penelitian RSKD Dadi Prov. SULSEL	91
Lampiran 4 Surat Izin Penelitian Laboratorium Penelitian RSUH	92

DAFTAR SINGKATAN

5HT2A	<i>5-Hydroxytryptamine / Serotonin 2A Receptor</i>
ANS	<i>Autonomic Nervous System</i>
B	<i>Bifidobacterium</i>
BDNF	<i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>
CFU	<i>Colony Forming Unit</i>
COX	<i>Cyclooxygenase</i>
CRP	<i>C-Reactive protein</i>
D2	<i>Dopamin Reseptor</i>
DSM-5	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5</i>
ENS	<i>Enteric Nervous System</i>
FAO	<i>Food And Agriculture Organization</i>
FDA	<i>Food And Drug Administration</i>
GABA	<i>Gamma Amino Butyric Acid</i>
GI	<i>Gastro Intestinal</i>
HPA AXIS	<i>Hipotalamus Hipofisis Adrenal Axis</i>
ICD 10	<i>International Classification of Diseases 10</i>
IFN- γ	<i>Interferon Gamma</i>
Ig A	<i>Imunoglobulin A</i>
IL-1β	<i>Interleukin 1 Beta</i>
IL-6	<i>Interleukin 6</i>
IL-8	<i>Interleukin 8</i>

IL-10	<i>Interleukin 10</i>
L	<i>Lactobacillus</i>
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
PPDGJ III	<i>Pedoman dan Penggolongan Diagnosis Gangguan Jiwa III</i>
PGE2	<i>Prostaglandin E2</i>
PRRs	<i>Pattern Recognition Receptors</i>
PANSS	<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>
SNS	<i>Sympathetic Nervous System</i>
TNF-α	<i>Tumor Necrosis Factor–Alpha</i>
TGF-β	<i>Transforming Growth Factor-beta</i>
TLR2	<i>Toll-like reseptor 2</i>
TLR4	<i>Toll-like reseptor 4</i>
VLDL	<i>Very Low Density Lipoprotein</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
WBC	<i>White Blood Cell</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Skizofrenia adalah gangguan otak kompleks dengan prevalensi seumur hidup diperkirakan berkisar dari 1,6 – 12,1 per 1000 orang. Penyebab dari skizofrenia belum sepenuhnya bisa didefinisikan tetapi bukti yang ada mendukung hubungan interaksi variabel genetik dan lingkungan sebagai etiologinya. Komorbiditas gastrointestinal pada penyakit mental telah dijelaskan selama ini, dengan pencahar dan emetik ditawarkan sebagai strategi pengobatan yang dominan dalam literature sebelumnya. Di antara penelitian terbaru terdapat laporan tentang perubahan inflamasi yang luas di seluruh saluran gastrointestinal pasien dengan gejala kejiwaan. (Severance et al., 2016)

Studi-studi terkini mengemukakan adanya hubungan antara mikrobiota usus dengan kesehatan jiwa. Sudo dan rekannya menemukan kejadian perubahan respon stres pada hewan coba. Terdapat beberapa penelitian serupa yang dilakukan & tidak hanya mendukung temuan mereka, tetapi juga munculnya temuan terbaru bahwa Aksis usus-otak (*Gut-brain axis*) mempengaruhi sistem endokrin, neural, dan imunitas (Naufal et al., 2020).

Berbagai metode pengobatan gangguan psikiatri telah banyak dikembangkan. Konsep pengobatan terbaru adalah probiotik yang memiliki sifat sebagai psikobiotik. Psikobiotik adalah probiotik yang memiliki

kandungan sifat psikotropika dan probiotik terbukti dengan pemberian yang tepat bisa dan memberikan manfaat fisiologis dan psikologis untuk orang sehat. Dalam beberapa tahun terakhir, banyak intervensi telah dilakukan untuk mengidentifikasi efek ini menggunakan sampel manusia dan hewan (Nemani et al., 2015).

Dengan pemberian probiotik dapat berpotensi bermanfaat untuk mengatasi gejala negatif pada pasien skizofrenia. Pemberian suplemen probiotik telah terbukti memiliki efek berkelanjutan pada mikrobiota usus dan probiotik telah menunjukkan sifat anti-inflamasi dan modulasi imun dan diharapkan dengan pemberian probiotik dapat meningkatkan kualitas hidup pasien skizofrenia (Ng et al., 2019).

Bukti yang menunjukkan kemungkinan perubahan mikrobiota dalam skizofrenia termasuk kerusakan struktural pada saluran gastrointestinal, peningkatan respon imun terhadap patogen infeksius dan antigen makanan serta perbedaan yang diketahui dalam mikrobiota pada gangguan neuropsikiatri lainnya (Nemani et al., 2015).

Kesehatan mental seseorang berhubungan dengan kebiasaan makan dan kesehatan otak. Temuan terbaru tersebut telah mengungkapkan bahwa makanan memainkan peran utama dalam mengatur stres dan kesehatan mental. Dalam hal ini, probiotik adalah mikroba bermanfaat yang diklaim memberikan manfaat kesehatan bila dikonsumsi dalam jumlah yang memadai. Probiotik mengubah komposisi mikrobiota usus dengan cara yang positif. Sebagian besar studi menyarankan

bahwa konsumsi formulasi probiotik meningkatkan fungsi kognitif, manajemen stres dan pengambilan keputusan. Terdapat jurnal yang mengulas temuan terbaru mengenai pengaruh probiotik suplementasi pada fungsi kognitif terutama pada subjek manusia. Peran probiotik dalam menjaga mikrobiota usus yang sehat dan hasil rinci dari uji klinis di sini dilaporkan dengan pemahaman konsep yang mudah. Namun, penelitian yang melibatkan uji klinis masih sangat terbatas tentang probiotik terlebih terhadap pasien skizofrenia. Maka peneliti tertarik untuk melihat pengaruh pemberian *adjuvant therapy* probiotik terhadap perbaikan gejala klinis & kadar IL-6 pasien skizofrenia di Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin dan jejaringnya (Sivamaruthi et al., 2018).

1.2 Rumusan Masalah

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

Bagaimana pengaruh pemberian *adjuvant therapy* probiotik terhadap perbaikan gejala klinis dan kadar IL-6 pasien skizofrenia ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dalam penelitian ini adalah untuk diketahuinya efek pemberian *adjuvant therapy* probiotik terhadap perbaikan gejala klinis & kadar IL-6 pasien skizofrenia.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Diketuainya nilai hasil ukur *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan pada pekan 0, 2, 4 dan 6.
2. Dibandingkannya nilai hasil ukur *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan pada pekan 0, 2, 4 dan 6
3. Diketuainya nilai kadar Interleukin-6 (IL-6) pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan pada pekan awal dan akhir pekan ke-6.
4. Dibandingkannya nilai kadar Interleukin-6 (IL-6) pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan pada pekan awal dan akhir pekan ke-6.

1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis pada penelitian ini adalah terdapat pengaruh pemberian *adjuvant therapy* probiotik terhadap perbaikan gejala klinis & kadar IL-6 pasien skizofrenia yang mendapat antipsikotik atipik dosis terapi.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai manfaat penambahan probiotik terhadap gejala klinis yang diukur dengan PANSS pada pasien skizofrenia.

2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi pertimbangan dalam memberikan probiotik sebagai terapi tambahan pada pasien skizofrenia.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Skizofrenia

Kesehatan jiwa atau kesehatan mental merupakan aspek penting dalam mewujudkan kesehatan secara holistik. Kesehatan jiwa tidak kalah penting untuk diperhatikan selayaknya kesehatan fisik. *There is no health without mental health*, sebagaimana definisi sehat yang dikemukakan oleh organisasi kesehatan dunia atau WHO bahwa "*health as a state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity*". Menurut data WHO (2016), terdapat sekitar 35 juta orang terkena depresi, 60 juta orang terkena bipolar, 21 juta terkena skizofrenia, serta 47,5 juta terkena demensia. Diperkirakan satu dari empat orang akan menderita gangguan mental selama masa hidup mereka (Naufal et al., 2020).

Gangguan skizofrenia ditandai dengan kelainan perilaku dan didiagnosis dengan seperangkat kriteria yang ditentukan dalam *Diagnostik dan Statistik Manual of Mental Disorders*, edisi ke-5 (DSM-5). Antara kriteria yang digunakan untuk mendiagnosis skizofrenia adalah adanya gangguan psikotik gejala, seperti delusi dan halusinasi serta kognitif disorganisasi, apatis, dan penarikan diri (Severance et al., 2016).

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 pancaindera 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.

Skizofrenia mempengaruhi kurang dari 1% dari populasi global, dimana kondisi kronis dapat melemahkan yang membawa morbiditas fisik dan mental yang signifikan dan biaya sosial ekonomi. Di AS, biaya langsung dan tidak langsung dari skizofrenia pada tahun 2013 diperkirakan mencapai USD 155,7 miliar. Pasien dengan skizofrenia menderita kombinasi gejala psikotik "positif" (misalnya, delusi dan halusinasi) dan gejala "negatif" (misalnya, afek tumpul, penarikan sosial, dan avolisi berbicara). Gejala negatif sangat sulit untuk diobati dan pilihan psikofarmakologis saat ini masih terbatas. Gejala negatif menghasilkan kemunduran pada fungsi

kognitif, produktivitas dan berkontribusi pada sosial & ekonomi yang sangat besar dari skizofrenia(Severance et al., 2016).

2.2 Neuroinflamasi Skizofrenia

Inflamasi kronis merupakan salah satu yang memainkan peran atas patofisiologi skizofrenia. Paparan infeksi atau disfungsi sistem imun pada awal kehidupan dapat menginduksi sensitisasi atau efek preconditioning. Paparan imunologis saat prenatal seperti kelahiran preterm, preeklamsi atau saat neonatal seperti asfiksia menyebabkan reaksi eksaserbasi yang menurunkan kondisi imunologis atau non-immunologis dikemudian hari. Hal ini tidak hanya mengganggu kekebalan, namun juga menjadi faktor resiko munculnya psikosis atau skizofrenia. Terapi adjuvan 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

a) 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- β yang melawan efek inflamasi dari TNF α . 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-1 β , *sIL1RA*, *sIL-2R*, IL-6, IL-8 dan TNF- α 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.

b) Inflamasi sentral.

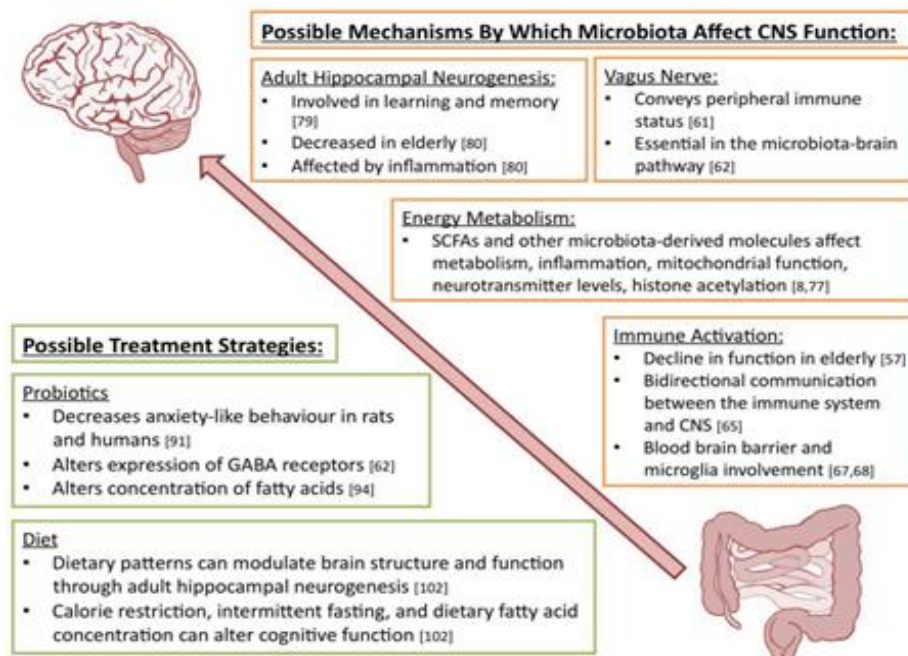
Pada sistem saraf pusat mikroglia dan astrosit memiliki peran menginduksi dan membatasi proses inflamasi. Mikroglia dapat mensintesis sitokin, untuk meregulasi sel inflamasi. Mikroglia merupakan pertahanan imun pertama di susunan saraf pusat. Karena perannya dalam memodulasi sistem imun di otak banyak 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. Peningkatan kadar IL-1b dan IL6 dan upregulasi COX juga dilaporkan pada pasien skizofrenia. Dapat disimpulkan pada susunan saraf pusat pasien skizofrenia terjadi penguatan aktivitas pro inflamasi dan melemahnya aktivitas anti inflamasi.

Peradangan diduga memiliki hubungan dengan struktur dan komposisi mikroba usus. Biagi dkk menemukan bahwa peningkatan sitokin pro-inflamasi IL-6 dan IL-8 berkorelasi dengan tingkat *proteobacteria* yang diperkaya dan penurunan beberapa bakteri penghasil butirrat. Kelompok ini disajikan dengan skor peradangan secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok usia lainnya. Melalui *immunophenotyping* mereka juga mengkonfirmasi perubahan sel T terkait usia yang diharapkan. Temuan mereka mendukung bahwa perubahan terkait usia dalam profil mikrobiota usus dapat berperan bagian dalam inflamasi atau dipengaruhi oleh status inflamasi sistemik. Mereka lebih lanjut berhipotesis bahwa untuk mencapai umur panjang, *remodeling* mikrobiota usus harus dilakukan dimana keseimbangan antara proses inflamasi dan anti-inflamasi tercapai. Penurunan mikrobiota dan peningkatan sitokin pro-inflamasi dapat terlihat pada pasien rawat inap yang lama (Leung & Thuret, 2015).

Beberapa keterbatasan dari hasil penelitian sebelumnya profil molekuler harus dipertimbangkan ketika menafsirkan hasil penelitian. Pertama, tidak dapat mendeteksi semua sitokin yang ditargetkan pada sampel klinis. Termasuk molekul yang sebelumnya telah terbukti diubah

pada skizofrenia dan dimodulasi oleh probiotik, seperti IL-1 beta, IL-6, TNF-alpha dan IFN gamma. Terdapat penelitian yang mengulangi percobaan ini menggunakan immunoassay multipleks yang lebih sensitif dan beragam sangat penting untuk memberikan gambaran efek yang lebih lengkap. Meskipun penelitian menyelidiki pasien stabil pada pengobatan antipsikotik jangka panjang selama perlakuan dan hanya memperlihatkan efek imunomodulator tertentu (Tomasik et al., 2015).



Skema 1 Ringkasan dari berbagai mekanisme yang memungkinkan mikrobiota dapat mempengaruhi fungsi SSP bersama-sama dengan kemungkinan strategi pengobatan untuk mencegah perubahan perilaku dan fungsi kognitif pada proses penuaan.

Sindrom metabolik lebih sering terjadi pada pasien skizofrenia yang menerima terapi kombinasi atipik daripada tipik. Respon tubuh terhadap sindrom metabolik mengakibatkan peningkatan kadar IL-6 akibat proses inflamasi pada lemak viseral yang menumpuk akibat penambahan berat badan akibat pemberian antipsikotik. Kemudian pada pasien skizofrenia

dengan sindrom metabolik, kadar IL-6 lebih tinggi dibandingkan dengan pasien tanpa sindrom metabolik, sehingga kadar IL-6 dapat digunakan sebagai prediktor sindrom metabolik pada pasien skizofrenia yang mendapat terapi antipsikotik (Saidah et al., 2021).

2.3 Teori *GUT Brain Axis* & HPA Axis

Di dalam tubuh manusia terdapat triliunan mikroba yang diduga mempengaruhi dan mengatur proses fisiologis dalam tubuh. Sebagian besar mikroba di saluran pencernaan manusia dikenal sebagai mikrobiota usus. Oleh karena itu mikroba dapat bervariasi tergantung pada sifat inangnya. Mikrobiota terdiri dari empat mayor (*Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, dan *Actinobacteria*) dan dua filum kecil (*Verrucomicrobia* dan *Fusobakteri*). Bakteri komensal ini tidak hanya berkomunikasi satu sama lain tetapi juga dengan usus inangnya (Suganya & Koo, 2020).

Interaksi Usus dan Sistem Saraf.

GUT Brain Axis secara anatomis, usus memiliki hubungan yang kompleks dan dua arah dengan SSP yang saling bersilangan dalam konteks kesehatan dan penyakit. *Crosstalk* ini memungkinkan sinyal visceral sensorik usus yang berjalan melalui saraf vagus untuk mempengaruhi SSP untuk mengatur refleks dan perubahan pikiran/suasana hati yang pada gilirannya akan mengarahkan sinyal otak untuk memodulasi fisiologi usus dan fungsi lainnya. *Aferen* (Sebuah neuron yang membawa sinyal masuk) dan *eferen* (Sebuah neuron yang membawa sinyal

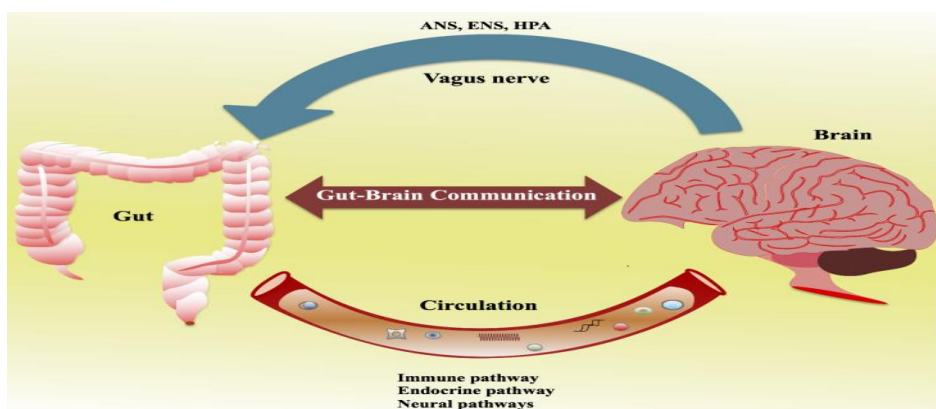
keluar) neuron terlibat dalam jalur saraf penghubung dan mentransfer sinyal melalui jalur yang berbeda, termasuk sistem saraf otonom *atau Autonomic Nervous System* (ANS), sistem saraf enterik *atau Enteric Nervous System* (ENS), *hipotalamus-hipofisis-adrenal axis* (HPA axis), sumbu *simpato-adrenal* dan jalur monoaminergik menurun.

Setiap sistem atau jalur saling terkait erat dan diatur oleh beberapa faktor antar relasional dan neurohumoral. ENS adalah jaringan kompleks dari neuron yang sebagian besar bertanggung jawab untuk persarafan intrinsik fungsi usus. Terdiri dari dua pleksus ganglionated, pleksus mienterikus dan submukosa yang mengatur fungsi usus seperti motilitas usus (peristaltik), sekresi dan penyerapan. ENS mengkomunikasikan Sistem saraf pusat melalui neuron intestinofugal ke ganglia saraf simpatis sistem *atau Sympathetic Nervous System* (SNS) dengan perjalanan informasi sensorik melalui neuron aferen primer mengikuti rute aferen vagal di sinyal usus-otak (Suganya & Koo, 2020).

ANS adalah jaringan relai saraf yang terstruktur dari simpatik (*Splanchnic*) dan saraf parasimpatis (*vagal-sakral*). Dalam hubungannya dengan pensinyalan neuronal dan neuroendokrin, ANS mengontrol pernapasan, detak jantung dan perubahan yang dimediasi sistem saraf pusat di usus dan fungsinya seperti pencernaan, motilitas dan permeabilitas usus, sekresi empedu, distorsi mekanis mukosa, pemeliharaan tingkat cairan epitel, osmolalitas luminal dan produksi lendir dan respon imun mukosa. ANS memberikan respons neurologis langsung ke usus melalui

sistem saraf pusat, mengakibatkan perubahan fisiologis usus. Mikrobiota usus berkomunikasi satu sama lain melalui metabolit yang dirasakan oleh sel inang, dengan demikian berinteraksi dengan sinapsis usus ANS. Selain itu, ANS dapat mempengaruhi mekanisme epitel usus yang berpartisipasi dalam aktivasi sistem kekebalan secara langsung dengan modifikasi respons sel pada kekebalan usus terhadap mikroba atau secara tidak langsung melalui pergantian mikroba ke sel imun usus (Suganya & Koo, 2020).

Dalam satu studi otopsi dari 82 pasien skizofrenia, sebanyak 50% mengalami gastritis, 88% enteritis dan 92% kolitis. Studi indeks inflamasi di skizofrenia mendukung kemungkinan bahwa ada penyakit non celiac GI patologi yang melekat pada skizofrenia. Selanjutnya, seperti yang disebutkan sebelumnya ada laporan peningkatan penyakit radang usus termasuk kolitis ulserativa dan penyakit Crohn dan sindrom iritasi usus besar pada penderita skizofrenia (Severance et al., 2016).



Skema 2 Diagram skematis yang menunjukkan komunikasi antara usus dan otak. Hubungan dua arah yang sangat dipengaruhi oleh beberapa jalur, termasuk Autonomic Nervous System (ANS), Enteric Nervous System (ENS), hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA), jalur imun, jalur endokrin.

Mikrobiota dan Poros Hipotalamus-Hipofisis-Adrenal

Penelitian pada hewan coba telah memberikan wawasan tentang peran mikrobiota dalam mengatur perkembangan aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA). Setelah dibandingkan dengan kelompok yang diintervensi secara konvensional memungkinkan kesimpulan mengenai morfologi dan parameter fisiologis yang mungkin berada di bawah pengaruh perkembangan mikrobiota kedepannya. Studi penting oleh Sudo et al memberikan wawasan tentang peran mikrobiota usus dalam pengembangan sumbu HPA. Penelitian dengan jelas menunjukkan bahwa kandungan mikroba usus sangat penting untuk pengembangan respons stres yang tepat di kemudian hari dan di awal kehidupan di mana kolonisasi harus terjadi untuk memastikan perkembangan normal dari sumbu HPA(Dinan et al., 2013).

Muncul pertanyaan apakah mikrobiota usus dapat memiliki pengaruh atas sirkuit saraf dan perilaku yang terkait dengan respon stress. Sudah lama diketahui bahwa stres dan HPA dapat mempengaruhi komposisi mikrobioma usus. Namun, konsekuensi fungsional dari perubahan tersebut sekarang sedang diteliti. Pemisahan utama stresor pada kehidupan awal yang dapat mengakibatkan perubahan HPA juga memiliki efek jangka panjang pada mikrobioma. Berdasarkan data yang tersedia saat ini Dinan dan Cryan menyimpulkan bahwa studi perkembangan yang melibatkan gangguan terkait stres seharusnya mencakup mikrobiota sebagai pengatur penting pada HPA (Dinan et al., 2013).

Bukti yang berkembang melaporkan bahwa mikrobiota usus telah terbukti memainkan peran utama dalam sumbu usus-otak. Oleh karena itu, interaksi antara mikrobiota dan otak sering disebut sebagai mikrobiota & usus-otak sumbu. Terdapat *feedback* yang memberi tanda pada komposisi bakteri usus dan mempengaruhi fungsi neurologis. Beberapa studi menunjukkan bahwa mikrobiota usus mempengaruhi perkembangan, fungsi dan gangguan sistem saraf pusat dan ENS melalui interaksi dan aktivasi *Pattern Recognition Receptors* (PRRs) seperti *Toll-like reseptor 2* dan 4 (TLR2 dan TLR4). Disbiosis yang terjadi serta hilangnya barrier pada usus yang terkait dan permeabilitas memungkinkan peningkatan translokasi metabolit yang diturunkan dari bakteri usus dan pola molekul yang terkait mikroba ke dalam jaringan limfoid mesenterika dan menghasilkan perkembangan ke berbagai penyakit. Studi lain yang dilakukan di *Drosophila* melaporkan bahwa mikroba usus memodulasi aktivitas dengan meningkatkan produksi metabolit. Berdasarkan beberapa studi, terdapat hubungan dua arah antara usus dan otak adalah aspek mendasar yang menjelaskan hubungan sinergis mikrobiota usus dengan inang dalam mengakses sinyal sumbu usus-otak untuk mengatur perilaku dan emosional atau suasana hati/ pikiran (Suganya & Koo, 2020).

Hal yang sama menariknya yaitu peran mikrobiota di usia yang lebih tua berkaitan dengan dampaknya pada plastisitas otak dan fungsi kognitif. Peneliti sebelumnya menyelidiki bukti yang mendukung keberadaan mikrobiota-*GUT Brain Axis* dan mendiskusikan kemungkinan mekanisme

yang mendasari dimana mikrobiota memodulasi fungsi saraf semua dalam konteks penuaan dan penurunan kognitif. (Leung & Thuret, 2015).

2.4 Probiotik & Psikobiotik

Probiotik berasal dari bahasa Yunani yang berarti kehidupan dan deskripsi formal pertama probiotik diperkenalkan oleh Metchnikoff pada tahun 1908. Probiotik didefinisikan sebagai organisme hidup yang ketika tertelan dalam jumlah yang cukup memberikan manfaat pada kesehatan. Logan dan Katzman pertama kali mengusulkan penggunaan probiotik sebagai terapi tambahan dalam pengelolaan depresi. Lyte berpendapat bahwa probiotik berfungsi secara mekanis untuk pengiriman senyawa neuroaktif dan probiotik ini memiliki potensi untuk bertindak sebagai agen psikotropika (Dinan et al., 2013).

Secara teori berbagai bakteri mampu memproduksi dan mengeluarkan neurokimia. Strain tertentu terdapat pada *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* mengeluarkan asam *gamma-aminobutyric* (GABA). Peran utama neurotransmitter inhibisi di otak yang mengatur banyak proses logis dan psikologis dengan disfungsi dalam sistem yang terlibat dalam kecemasan dan depresi. Baru-baru ini dilaporkan kemampuan strain turunan usus dari *lactobacillus* dan *bifidobacteria* untuk menghasilkan GABA dari *monosodium glutamat*. Telah disarankan bahwa mikroba GABA yang diproduksi di usus mungkin memiliki efek pada *GUT brain axis* dan Roshchina menunjukkan bahwa subspecies *Lactobacillus* mampu

menghasilkan asetilkolin & neurotransmitter penting lainnya di otak manusia(Dinan et al., 2013).

Probiotik dapat meningkatkan fisiologis spesifik fungsi dalam saluran pencernaan manusia misalnya kekebalan tubuh sehingga mengurangi risiko tertular penyakit. Kesimpulan didasarkan pada studi *in vitro* dan *in vivo* yang lebih baru. Beberapa strain probiotik terbukti menginduksi *in vitro* pelepasan sitokin proinflamasi, faktor nekrosis tumor dan IL-6 yang mencerminkan stimulasi imunitas nonspesifik(Sivamaruthi et al., 2018).

Peningkatan fagositosis dibuktikan pada manusia oleh *Lactobacillus acidophilus strain La1* dan *Lactobacillus rhamnosus regangan GG*. Efek ini bisa menjadi penting dalam pengecualian dan pemberantasan patogen. Stimulasi host non respon imun humoral spesifik dan spesifik terhadap antigen yang berbahaya telah didokumentasikan antara lain *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, dan *L. rhamnosus GG*. Respons IgA spesifik dapat berkontribusi pada potensi pencegahan probiotik. Secara klinis didokumentasikan dan disebutkan dalam pengurangan episode diare pada bayi yang diberikan *Lactobacillus helveticus* dan *Streptococcus thermophilus*, *L. acidophilus* dan *Lactobacillus casei* atau susu formula yang dilengkapi dengan *B. bifidum* dan *S. thermophilus*(Sivamaruthi et al., 2018).

Efek utama probiotik ditandai dengan stabilisasi mikroflora pada usus. Manfaat klinis probiotik ditunjukkan ketika digunakan untuk mengobati kondisi di mana mikroekologi usus metabolisme dan

pertumbuhan. Ilmu makanan fungsional mengevaluasi potensi diet untuk mempromosikan kesehatan dan kesejahteraan dan untuk mengurangi risiko penyakit. Sebuah makanan dapat didefinisikan berfungsi jika terbukti bermanfaat pada tubuh dan memberi nutrisi yang cukup efektif untuk kesejahteraan, kesehatan atau mengurangi kejadian suatu penyakit (Sivamaruthi et al., 2018).

Psikobiotik adalah probiotik yang memiliki sifat psikotropika dan sebagian besar *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* dapat dianggap sebagai psikobiotik. Banyak penelitian telah dilakukan lebih dari satu dekade menggunakan sampel manusia dan hewan untuk mengetahui pengaruh dari psikobiotik lebih dari gangguan psikologis seperti kecemasan, stres, suasana hati, dan depresi. Beberapa tinjauan sistematis adalah untuk menganalisis studi yang telah dilakukan selama 15 tahun untuk mengetahui pengaruh psikobiotik pada kondisi psikologis (Adikari, 2019).

Kebanyakan penelitian telah menggunakan produksi suplementasi probiotik yang tersedia secara komersial dalam bentuk minuman, tablet, serbuk dan kapsul. Meskipun ada strain probiotik berbeda *Bifidobacterium* dan strain *Lactobacillus* yang umum digunakan dalam produksi komersial dan dua jalur ini diketahui memiliki sifat psikotropika. Misra dan Mohanty mengidentifikasi beberapa efek dari dua strain ini sebagai psikobiotik. Sebagai contoh *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus bulgaricus*,

Lactobacillus plantarum, *Lactobacillus salvarius* yang strain *Lactobacillus* yang digunakan dalam studi sedangkan strain *Bifidobacterium* yang termasuk *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium breve*. Selain dua jenis utama tersebut *Streptococcus thermophilus* digunakan dalam beberapa studi dan *Clostridium butyricum*(Adikari, 2019).

Meskipun strain probiotik dapat mempengaruhi hasil penelitian, belum ada penelitian menegaskan strain probiotik yang paling efektif untuk memperbaiki kondisi psikologis. Baru-baru ini, peneliti seperti Kelly et al. (2017), Ostlund-lagerström et al. (2016), Pinto-sanchez et al. (2018), Sawada et al. (2017), Slykerman et al. (2017), dan Takada et al. (2016) menggunakan satu strain probiotik, sementara beberapa peneliti yaitu Akkasheh et al. (2016), Kouchaki et al. (2017), Simrén et al. (2010), dan Steenbergen, Sellaro, van Hemert, Bosch, & Colzato (2015) memfokuskan pada kombinasi dari beberapa strain (Adikari, 2019).

Strain dari genus *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* biasanya disebut sebagai bakteri asam laktat. Bakteri asam laktat dianggap nonpatogen dan diyakini bermanfaat bagi kesehatan manusia. Ada peneliti yang menyebut jika efek probiotik bakteri asam laktat dapat mencakup stimulasi sistem kekebalan tubuh. Bakteri asam laktat telah terbukti menginduksi proliferasi sel imun dan untuk meningkatkan sintesis antibodi terhadap patogen mikroba. Fakta bakteri asam laktat tidak patogen dan aman bagi manusia bila diberikan secara oral, seperti yang ditunjukkan oleh penggunaannya

dalam banyak produk susu, membuat bakteri asam laktat menarik sebagai vektor hidup untuk vaksin oral atau lokal. Penelitian yang lalu mengatakan produksi awal IL-6 menunjukkan sedikit variabilitas dalam percobaan yang berulang kali dan jumlah IL-6 yang dilepaskan setelah stimulasi dengan strain bakteri asam laktat bervariasi. Kebanyakan bakteri menunjukkan kecenderungan menjadi penginduksi IL-6 yang lebih baik daripada bakteri yang ada sebelumnya. Bakteri hidup menginduksi pelepasan IL-6 setelah 24 jam dalam jumlah yang hampir sama atau lebih besar daripada yang diinduksi oleh *lipopolisakarida*, tetapi perbedaannya tidak signifikan. Meskipun variabilitas dalam produksi awal IL-6, tiga galur yang sama yang merupakan penginduksi TNF- α yang baik tampaknya juga menginduksi IL-6 dalam jumlah besar. Pelepasan IL-6 diketahui didahului oleh perlekatan monosit dan diduga dipengaruhi oleh metode pemisahan sel serta durasi kultur monosit dan donor. Induksi sitokin proinflamasi TNF- α dan IL-6 oleh bakteri asam laktat dapat menunjukkan bahwa bakteri asam laktat dapat merangsang respon imun nonspesifik. Temuan bahwa bakteri hidup menginduksi pelepasan TNF- α dan IL-6 lebih baik daripada bakteri tetap dapat menjadi penting sehubungan dengan penggunaan bakteri asam laktat nonpatogen sebagai probiotik untuk tujuan merangsang kekebalan nonspesifik. (Miettinen et al., 1996)

Meskipun dosis memiliki efek pada beberapa hasil penelitian, dosis minimal yang diperlukan untuk melihat efek yang signifikan dari probiotik belum diketahui pasti. Namun, Minelli dan Benini (2008) menyebutkan

bahwa probiotik dosis $1 \times 10^{7-9}$ CFU /mg per hari efektif pada manusia untuk konsumsi sehari-hari. Dan semua peneliti mengulas telah menggunakan dosis tersebut dalam dalam studi mereka(Adikari, 2019).

Durasi intervensi dapat mempengaruhi juga hasil penelitian. Namun, bukti menyarankan durasi minimal intervensi yang menunjukkan efek yang signifikan dari pengobatan probiotik masih sangat langka. Beberapa peneliti seperti Kouchaki et al. (2017) dan Slykerman et al. (2017) yang melakukan dua belas pekan percobaan, sedangkan Allen et al. (2016) dan Steenbergen et al. (2015) fokus pada intervensi empat pekan. Meskipun durasi pengobatan yang berbeda, hasil mengungkapkan bahwa pengobatan probiotik secara signifikan meningkatkan kondisi psikologis pasien(Adikari, 2019).

Terdapat studi yang menemukan bahwa terdapat korelasi dengan tingkat IgA dan jumlah organisme dalam *Genus Bifidobacterium* hadir di usus dan secara tidak langsung berkorelasi dengan level IL-6. IgA sebagian besar merupakan sekretorik imunoglobulin yang memberikan kekebalan di dalam usus dan membrane mukosa lainnya. Sebaliknya, IL-6 adalah sitokin proinflamasi yang biasanya muncul pada peradangan akut dan kronis. *Bifidobacterium* adalah bagian penting dari mikrobioma bayi dan bersama-sama dengan spesies dalam genus *Lactobacillus* adalah kunci dalam memproduksi Asam *Gamma-Aminobutyric* (GABA), regulator penghambatan berbagai jalur saraf. Kemampuan ASI untuk meningkatkan spesies IgA dan *Bifidobacterium* dan untuk menurunkan kadar IL-6 dan

selanjutnya peradangan mengurangi risiko penuaan gastroenteritis (Clapp et al., 2017).

Salah satu efek mekanisme dari psikobiotik adalah mitigasi peradangan tingkat rendah biasanya diamati sebagai pengurangan konsentrasi sitokin pro-inflamasi yang bersirkulasi. Sitokin proinflamasi juga mampu meningkatkan permeabilitas sawar darah otak yang memungkinkan akses ke entitas patogen potensial. Sitokin mengubah konsentrasi beberapa neurotransmitter yang mengatur komunikasi di otak termasuk serotonin, dopamin dan glutamat. Sitokin juga dapat masuk ke otak melalui penyerapan aktif, merangsang sekresi pro-inflamasi seperti prostaglandin memicu peradangan lebih lanjut. Terdapat bukti yang muncul dari sistem drainase limfatik yang melayani otak, peneliti sebelumnya berspekulasi memungkinkan sitokin untuk berinteraksi dengan jaringan saraf. Dengan mengurangi jumlah total sitokin pro-inflamasi, baik secara langsung atau dengan meningkatkan sitokin anti-inflamasi, psikobiotik dapat mengurangi sitokin yang mendapatkan akses ke sistem saraf pusat dan mungkin juga memulihkan peradangan yang menginduksi permeabilitas sawar darah otak(Sarkar et al., 2016).

Ekosistem metabolisme yang kompleks ketika orang dewasa yang mengkonsumsi probiotik tersebut biasanya transit di usus atau berkoloni sementara dan menjadi bagian permanen. Usus dewasa dihuni oleh 10^{13} sampai 10^{14} mikroorganisme, angka yang dianggap setidaknya 10 kali lebih besar dari jumlah sel manusia dalam tubuh kita dan 150 kali lipat gen

sebagai genom kita. Perkiraan jumlah spesies sangat bervariasi tetapi secara umum diterima bahwa microbiota manusia terdiri dari lebih dari 1000 spesies dan lebih banyak lagi dari 7000 galur. Lingkungan yang didominasi oleh bakteri terutama bakteri anaerob dan termasuk juga virus, protozoa, dan jamur(Dinan et al., 2013).

Mikrobioma sebagian besar didefinisikan oleh dua filotipe bakteri, *Bacteroidetes* dan *Firmicutes* dengan *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* dan *Verrucomicrobia* filum hadir dalam jumlah yang relatif rendah. Kolonisasi usus bayi dimulai saat lahir ketika persalinan memperlihatkan bayi ke microbiota kompleks dan mikrobioma awalnya dimiliki oleh ibu. Data menunjukkan bahwa bayi yang lahir dengan operasi caesar mengembangkan microbiota yang berbeda dengan penyimpangan respon imun jangka pendek dan risiko jangka panjang yang lebih besar mengembangkan penyakit kekebalan. Meskipun variasi interpersonal yang signifikan dalam enteric microbiota tampaknya ada keseimbangan yang memberikan kesehatan & manfaat serta perubahan bakteri menguntungkan dapat berdampak negatif mempengaruhi kesejahteraan individu(Dinan et al., 2013).

Beberapa faktor mungkin mengubah mikrobioma seperti infeksi, penyakit dan diet. Turnbaugh dkk menunjukkan bahwa diet beralih dari rendah lemak, diet kaya polisakarida menjadi diet tinggi lemak dan tinggi gula menggeser struktur microbiota dalam satu hari dan mengubah representasi jalur metabolisme dalam mikrobioma. Studi terkini

menunjukkan bahwa antipsikotik juga dapat mengubah mikrobiota. Telah ditetapkan bahwa stres kehidupan awal yang merupakan faktor risiko depresi berat di masa dewasa, menginduksi perubahan mikrobiota (Dinan et al., 2013).

Efek menguntungkan yang paling umum dari probiotik adalah memulihkan mikrobiota usus, meningkatkan homeostasis usus dan kekebalan. Selain itu, probiotik dilaporkan menunjukkan efek modulasi pada gangguan SSP termasuk normalisasi kecemasan dan depresi. Sebuah studi acak *double-blind* terkontrol, melaporkan bahwa konsumsi probiotik *L. plantarum* PS128 selama empat pekan meningkat secara signifikan gejala dibandingkan dengan kelompok plasebo. Perlakuan probiotik juga secara signifikan meningkatkan fungsi otak pada hewan coba (Suganya & Koo, 2020).

Probiotik *S. thermophilus* ST285 mengurangi proinflamasi (IL-1 β dan IFN- γ) dan sitokin anti-inflamasi (IL-4, IL-5, dan IL-10) pada hewan coba yang diimunisasi dengan multiple sclerosis peptida. Suplementasi probiotik selama enam bulan mempengaruhi komposisi bakteri usus, terutama *Rikenellaceae* pada famili pada pasien ALS dibandingkan untuk mengontrol kelompok. Formulasi probiotik telah dilaporkan melemahkan gangguan kognitif, agregasi A β , cedera otak dan pergantian proteolisis neuronal pada AD hewan coba. Ini juga mempromosikan efek antioksidan dan neuroprotektif melalui aktivasi jalur *SIRT1* dalam model hewan coba AD (Suganya & Koo, 2020).

Pemberian probiotik (*L. acidophilus*, *B. bifidum*, dan *B. longum*), bersama dengan selenium, selama 12 pekan, meningkatkan fungsi kognitif dan beberapa parameter metabolisme pada pasien. Probiotik ditambah asupan selenium menghasilkan pengurangan yang signifikan dalam sensitivitas CRP, insulin, trigliserida serum, *HOMA-IR*, *VLDL* dan kadar LDL dan peningkatan yang signifikan dalam kapasitas antioksidan total dibandingkan dengan hanya selenium dan plasebo (Suganya & Koo, 2020).

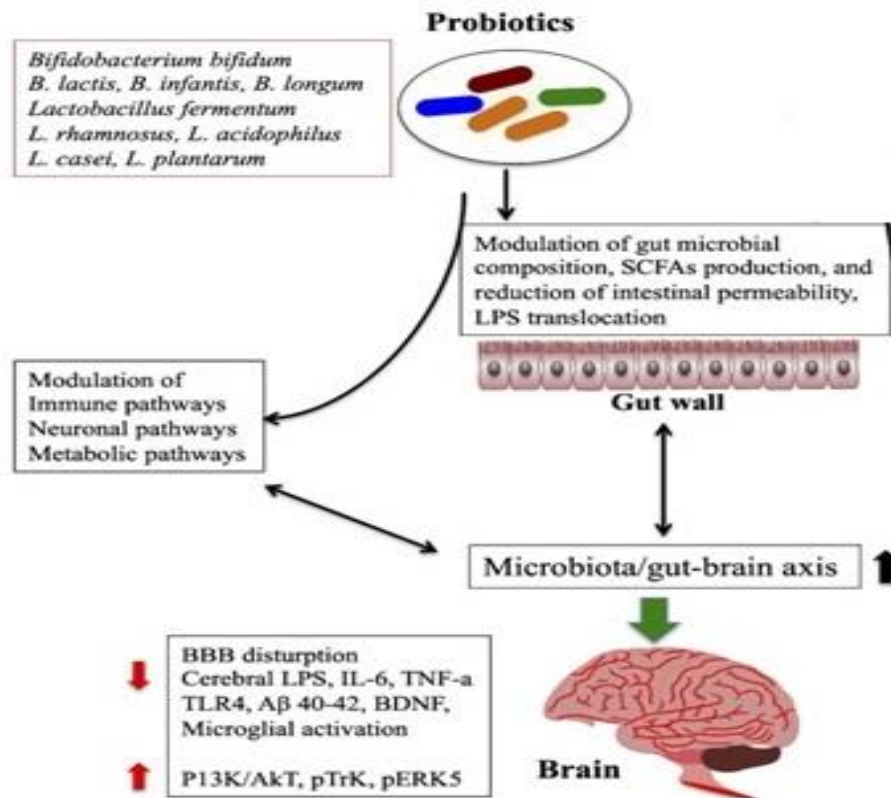
Dalam sebuah studi, asupan strain yang sama *B. breve* A1 meningkatkan fungsi secara signifikan skala kecemasan dan depresi di rumah sakit dan Skala Sindrom Positif dan Negatif (PANSS) pada empat pekan. Selain itu, asupan probiotik secara signifikan meningkatkan tingkat ekspresi IL-22. Baru-baru ini, formulasi probiotik *in vitro* (*SLAB51*) menunjukkan efek neuroprotektif dengan memodulasi jalur faktor neurotropik yang diturunkan dari otak (BDNF), meningkatkan jalur *P13K/Akt*, *pTrK*, *pERK5*, dan *p-CREB*, dan menurunkan *p-JNK*, *ERK-1*, dan *P75* jalur dalam sel neuroplastoma manusia. Probiotik *L. salivarius* (*LS 01*) dan *L. acidophilus* (*LA 02*) mampu secara signifikan menurunkan kadar sitokin proinflamasi dan spesies oksigen reaktif dan meningkatkan sitokin anti-inflamasi dalam sel mononuklear darah perifer dari pasien perlakuan dan kontrol yang sehat (Suganya & Koo, 2020).

Pemberian probiotik (*B. lactis*, *B. bifidum*, *L. casei*, dan *L. acidophilus*) mampu melemahkan gangguan terkait penuaan sawar darah-otak dan integritas penghalang usus dan mengurangi tingkat plasma dan

LPS serebral, serta translokasi IL-6, TNF- α dan TLR4, dan NF- κ B di otak hewan coba yang usianya lebih tua. Selain itu, peningkatan yang luar biasa dari defisit memori, saraf otak dan cedera sinaptik, aktivasi mikroglia dan komposisi mikroba ditemukan dalam tinja. Hewan coba yang mengalami stres kronis yang diobati dengan *B. breve CCFM1025* membalikkan depresi kronis yang diinduksi stres dan perilaku seperti kecemasan dan perubahan mikrobioma usus dalam hidup. Sebuah sistemik review melaporkan bahwa probiotik, prebiotik, serta sinbiotik adalah metode terapi yang sangat berguna untuk peningkatan fungsi kognitif, gejala perilaku dan psikologis pada pasien dengan demensia. (Suganya & Koo, 2020)

Menurut Abhari dan Hosseini (2018), serta Kane dan Kinzel (2018), usus dapat mempengaruhi otak dengan cara yang berbeda. Salah satu pengaruh tersebut adalah melalui kemampuan probiotik untuk mengeluarkan neurotransmitter seperti asam *gamma-aminobutyric* (GABA), serotonin dan katekolamin yang mampu menghambat transmisi impuls saraf pada sistem saraf pusat. Kedua, probiotik memiliki kemampuan untuk memperbaiki sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal disfungsi (HPA axis). Ketika dalam kondisi stres, sumbu HPA akan diaktifkan dan menyebabkan kelenjar adrenal untuk mengeluarkan kortisol. Probiotik dapat mengubah disfungsi ini dan membantu untuk meningkatkan stres. Probiotik dapat bertindak sebagai agen anti-inflamasi, ketika peradangan terjadi pemancar mengirimkan impuls ke otak melalui saraf vagus menyebabkan kecemasan, stres dan depresi namun probiotik

mampu meminimalkan peradangan dengan demikian meningkatkan fungsi kekebalan tubuh(Adikari, 2019).



Skema 3. Efek probiotik pada perbaikan GUT Brain axis-mikrobiota. Kehadiran probiotik mampu memperbaiki komplikasi neurologis dengan meningkatkan produksi SCFA dan neurokimia, mengurangi permeabilitas usus dan memodulasi komposisi mikroba usus, imun, metabolisme dan jalur saraf.

Kemajuan dalam pemahaman tentang peran mikrobioma dalam perkembangan saraf dan kesehatan mental, terutama di masa lalu 5 tahun sangat luar biasa. Implikasi dari hal baru ini wawasan baru mulai terlihat. Namun, nilai potensial dari analisis mikrobioma dalam mengungkapkan mekanisme yang mendukung perkembangan otak dan penyakit mental yang berubah sangatlah menarik dan masih sangat kurang. Sekarang

terdapat kebutuhan untuk menutup kesenjangan antara praktik klinis termasuk meningkatnya penggunaan probiotik dan ilmu penunjang lainnya. Pentingnya pencapaian ini tercermin dalam investasi besar yang dilakukan untuk ketahanan microbioma terhadap masalah kesehatan mental berdasarkan kecenderungan genetik, lingkungan prenatal dan pengalaman hidup kemudian yang telah diusulkan. Dan seperti *GUT brain axis* mungkin akan diperluas untuk memasukkan microbioma dan tetap mempertimbangkan interaksi dengan mikrobiota pada pasien skizofrenia. Menyempurnakan model-model ini berdasarkan empiris data sekarang merupakan tantangan utama dalam memahami proses di balik perubahan fungsi otak dan penyakit mental (Rogers et al., 2016).

Mikrobiota usus yang rusak telah dikaitkan dengan peningkatan peradangan sistemik dan peradangan saraf yang dihasilkan dianggap secara langsung terkait dengan skizofrenia. Dalam sebuah penelitian baru-baru ini pasien dengan psikosis episode pertama ditemukan memiliki tanda taksonomi mikrobiota tinja yang sangat berubah dibandingkan dengan kontrol pasien nonpsikiatri dengan varian berlimpah yang relatif meningkat dari *Lactobacillaceae*, *Halothiobacillaceae*, *Brucellaceae*, *Micrococccineae* dan penurunan *Veillonellaceae*. Hal ini terutama terlihat pada pasien skizofrenia dengan gejala yang lebih negatif dan fungsi global yang lebih buruk (Ng et al., 2019).

Seperti beberapa produk alami dan nutraceuticals, probiotik telah mendapatkan popularitas yang sangat besar untuk berbagai aplikasi klinis,

termasuk gangguan gastrointestinal dan gangguan mood. Karena belum banyaknya tinjauan sistematis atau metaanalisis sebelumnya yang telah dilakukan untuk menyelidiki efek suplementasi probiotik pada gejala skizofrenia. Maka peneliti sebelumnya memiliki tujuan untuk memberikan tinjauan pertama tentang topik tersebut dan menghasilkan hipotesis untuk penelitian masa depan(Ng et al., 2019).

Kontribusi potensial dari komunikasi dua arah antara usus dan sistem saraf pusat (SSP) disarankan oleh tingginya tingkat komorbiditas antara gastrointestinal dan penyakit kejiwaan. Misalnya gangguan mood lebih mempengaruhi afek setengah dari semua pasien dengan sindrom iritasi usus besar dengan antidepresan menjadi salah satu obat yang paling umum untuk sindrom iritasi usus besar. Sumbu usus-otak terdiri dari jaringan komunikasi dua arah yang memonitor dan mengintegrasikan fungsi usus dan menghubungkannya dengan kognitif dan pusat emosi di otak. Meliputi pusat sistem saraf otonom dan enterik serta sistem saraf endokrin, enteroendokrin dan sistem neuroimun. Menengahi efek dari kedua faktor genetik dan lingkungan pada perkembangan dan fungsi otak yang telah terlibat dalam etiologi dari beberapa gangguan psikiatri(Rogers et al., 2016).

Dalam beberapa tahun terakhir semakin banyak yang memahami kontribusi yang dibuat oleh mikrobioma usus tidak hanya dalam regulasi fisiologi dalam tubuh inang terutama metabolisme dan kekebalan tetapi juga fungsi SSP dan otak. Mengingat semakin banyak bukti bahwa mikrobioma memiliki peran kunci dalam mempengaruhi perkembangan dan fungsi

sistem saraf melalui interaksinya dengan *Gut brain axis* telah disarankan bahwa mikrobioma *Gut brain axis* mungkin merupakan model yang lebih tepat. Keseimbangan antara mikrobioma manusia dan perkembangan psikopatologi sangat menarik mengingat kemudahan mikrobioma yang dapat diubah oleh faktor eksternal seperti diet, paparan antimikroba atau pola tidur terganggu (Rogers et al., 2016).

Studi terbaru dengan populasi besar melaporkan bahwa dengan pengobatan antibiotik dikaitkan dengan peningkatan risiko untuk depresi dan kecemasan dengan beberapa eksposur. Bercik dkk, menunjukkan bahwa pemberian oral non-absorbable antimikroba secara sementara mengubah komposisi usus mikrobiota pada hewan coba dewasa dan peningkatan perilaku eksplorasi dan ekspresi hipokampus dari faktor neurotropik yang diturunkan dari otak (BDNF), sedangkan pemberian intraperitoneal tidak berpengaruh pada perilaku. Oleh karena itu, perubahan fungsi otak dapat menambah banyak alasan bahwa penggunaan antibiotik yang tidak tepat harus dihindari. Perlu dicatat bahwa infeksi bakteri yang tidak terkendali juga merupakan stresor akut dan telah terbukti terkait dengan disfungsi memori pada hewan coba (Rogers et al., 2016).

Selain mempengaruhi psikopatogenesis secara langsung, mikrobioma pada usus membuat kontribusi penting untuk metabolisme obat dan berpotensi menjelaskan dari antar-individu variabilitas dalam kemanjuran pengobatan dan efek samping. Misalnya, mikrobiota usus telah

terlibat dalam reduktif metabolisme obat-obatan psikotropika termasuk benzodiazepine, risperidon dan levodopa. Selain itu, mikrobioma usus juga mampu mempengaruhi ekspresi gen enzim hati yang membantu dalam metabolisme dan detoksifikasi obat di luar usus(Rogers et al., 2016).

Interaksi timbal balik juga terdapat dengan obat yang digunakan untuk menargetkan gangguan psikiatri atau neurologis yang berpotensi mempengaruhi komposisi dan fungsi mikrobioma usus. Misalnya, olanzapine telah terbukti mempengaruhi komposisi mikrobiota pada hewan coba serta memicu efek inflamasi dan penambahan berat badan. Dampak antipsikotik atipik pada mikrobiota usus dapat menjelaskan sampai batas tertentu peningkatan kadar penyakit jantung dan metabolik pada pasien yang menerima obat-obatan tersebut. Implikasi klinis dari jalur ini tetap buruk, tetapi menyarankan kegunaan pendekatan presisi untuk terapi seperti yang telah dianjurkan dalam psikiatri dan konteks penyakit lainnya(Rogers et al., 2016).

Studi dari penelitian lainnya telah menunjukkan peningkatan serum tingkat sitokin proinflamasi pada pasien skizofrenia dibandingkan dengan kontrol dan korelasi antara tingkat penanda inflamasi dan keparahan gejala klinis. Peningkatan rasio *Th1/Th2* telah dilaporkan pada pasien psikotik aktif, menunjukkan peningkatan respons inflamasi dan pergeseran rasio ke normal telah dikaitkan dengan respon positif terhadap pengobatan(Nemani et al., 2015).

Terdapat penelitian meta-analisis yang menyelidiki efek suplementasi probiotik pada gejala skizofrenia. Kesimpulan terbatas dibuat mengenai kemanjuran probiotik pada skizofrenia. Meskipun data praklinis menjanjikan tentang efek anti inflamasi dan imunomodulator dari probiotik dan hipotesis hubungan antara disfungsi kekebalan tubuh, peradangan saraf dan patogenesis skizofrenia ada kekurangan studi klinis untuk mendukung manfaat suplementasi probiotik pada pasien dengan skizofrenia(Ng et al., 2019).

Berdasarkan tiga penelitian sebelumnya menunjukkan efek probiotik yang tidak signifikan pada gejala skizofrenia. Meskipun probiotik mungkin memiliki manfaat lain misalnya untuk mengatur pergerakan usus dan memperbaiki efek metabolik obat antipsikotik, penggunaan klinis probiotik pada skizofrenia tidak dapat direkomendasikan sampai penelitian lebih lanjut tersedia(Ng et al., 2019).

Pasien dengan skizofrenia kronis tinggal di rumah sakit untuk waktu yang lama sering memiliki konstipasi. Probiotik kadang-kadang digunakan untuk meringankan sembelit di pasien ini. Pengobatan dengan probiotik kadang-kadang meredakan gejala psikotik. Terdapat penelitian menggunakan metode *T-RFLP* sebagai cara memeriksa komposisi flora tinja. Dengan metode ini, bakteri biasanya sulit untuk diinkubasi dan dihitung 70-80% flora usus dapat dideteksi sebagai pola spesifik. Flora pasien dengan skizofrenia kronis sebelum probiotik pengobatan ditandai dengan persentase *Bacteroides* yang tinggi, *Enterococcus*, *Clostridium* dan

Ruminococcus dan berdasarkan persentase dari *Bifidobacterium* mendekati nol. Tampaknya *Bifidobacterium* penurunan tajam pada pasien ini karena alasan konstipasi kronis akibat dari kehidupan yang tidak aktif/autistik, lingkungan yang kurang olahraga dan penggunaan antipsikotik tipik(Nagamine et al., 2012).

Penelitian telah melaporkan bahwa gejala gastrointestinal ringan, seperti kram perut, mual, tinja lunak, perut kembung dan rasa gangguan, terjadi pada subjek yang menerima probiotik. Namun, baik dalam meta-analisis dan tinjauan sistematis penggunaan probiotik untuk pencegahan diare terkait *Clostridium difficile*, subjek yang menerima probiotik 18% -20% lebih kecil kemungkinannya mengalami efek samping ini daripada kontrol. Menurut laporan tahun 2002 yang dirilis bersama oleh Organisasi Kesehatan Dunia (*WHO*) dan Organisasi Pangan dan Pertanian (*FAO*) PBB probiotik mungkin secara teoritis bertanggung jawab atas empat jenis efek samping:(Doron & Snyderman, 2015)

a. Infeksi sistemik.

Sejumlah laporan kasus menggambarkan episode infeksi yang disebabkan oleh organisme yang konsisten dengan strain probiotik pada pasien yang mengkonsumsi probiotik sebelum timbulnya gejala. Kejadian tunggal yang paling sering dilaporkan adalah *fungemia* dengan setidaknya 33 laporan adanya *saccharomyces cerevisiae* atau *saccharomyces boulardii* dalam kultur darah pasien yang telah mengkonsumsi probiotik s. *Boulardii*. Setidaknya delapan kasus bakteremia terkait dengan

lactobacillus telah dilaporkan, termasuk *lactobacillus acidophilus*, *lactobacillus casei*, dan *lactobacillus gg*. Sembilan kasus sepsis telah dilaporkan, terkait dengan *s. Boulardii*, *lactobacillus gg*, *bacillus subtilis*, *bifidobacterium breve*, atau kombinasi probiotik. Kejadian endokarditis karena probiotik *lactobacillus* dan *streptococcus* telah dilaporkan juga. Perkembangan abses yang terkait dengan *lactobacillus rhamnosus* juga dilaporkan dua kali.

b. Aktivitas metabolisme yang dirusak

Satu uji klinis menyebabkan kekhawatiran yang signifikan tentang keamanan probiotik. Studi propatria adalah uji coba terkontrol acak terkontrol plasebo *double-blind* yang menguji kemampuan probiotik multistrain untuk mencegah komplikasi infeksi pada 296 pasien dengan pankreatitis berat. Subyek ditugaskan untuk kelompok probiotik penelitian mengalami kematian yang lebih tinggi yang dikaitkan dengan iskemia usus. Berspekulasi tentang penyebab iskemia usus pada pasien sakit kritis yang menerima kelompok probiotik ini, mungkin pemberian bakteri probiotik meningkatkan kebutuhan oksigen di mukosa usus, dalam pengaturan aliran darah yang sudah berkurang.

Masalah metabolik lainnya termasuk efek *d-laktat* yang dihasilkan oleh strain probiotik dan dekonjugasi garam empedu. Lima laporan asidosis *d-laktat* dapat ditemukan dalam literature.

c. Stimulasi imun yang berlebihan pada individu yang rentan.

Karena probiotik telah terbukti mempengaruhi sistem imun bawaan dan adaptif, termasuk efek pada sekresi sitokin dan fungsi sel dendritik, kekhawatiran telah dikemukakan tentang potensi untuk over perangsang respon imun pada beberapa individu yang mungkin menyebabkan fenomena autoimun atau peradangan. Kekhawatiran teoritis ini belum dilaporkan pada subjek manusia mana pun.

d. Transfer gen

Ada beberapa bukti bahwa spesies *leuconostoc* dan spesies *pediococcus* dapat menerima plasmid resistensi antibiotik dengan kisaran inang yang luas dari spesies *lactococcus*. Transfer konjugasi dari *enterococci* ke *lactobacilli* dan *lactococci* dapat terjadi di usus hewan maupun in vitro tetapi transfer ke *lactobacilli* cukup jarang. Ada juga upaya identifikasi molekul gen resistensi vankomisin di *lactobacilli* tetapi tidak ada bukti yang ditemukan.

2.5 Risperidone

Obat antipsikotik merupakan terapi pilihan pertama untuk menangani pasien skizofrenia dengan tahapan gejala yang berbeda. Obat antipsikotik terdiri dari dua jenis, yaitu antipsikotik generasi pertama (AGP/tipik) dan antipsikotik generasi kedua (AGK/ atipik) dengan *level of evidence A* dan *recommendation grade 1*. Risperidon mempunyai mekanisme kerja melalui interaksi antara serotonin dan dopamin pada ke-4 jalur dopamine di otak. Hal ini yang menyebabkan efek samping *Ekstrapiramidal sindrom (EPS)*

lebih rendah sangat efektif untuk mengatasi simtom negatif. Perbedaan antara antipsikotik tipik dengan antipsikotik atipik adalah bahwa antipsikotik tipik hanya memblok reseptor D2 sedangkan antipsikotik atipik memblok secara bersamaan reseptor serotonin (5HT2A) dan reseptor Dopamin (D2)(Purwandityo et al., 2018).

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

a. 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 korteks tidak seperti di nigrostriatal pathways reseptor D2 yang lebih menonjol, pada korteks reseptor 5HT2A jumlahnya lebih banyak dari reseptor D2.
- Mesokortikal dopamin pathways, antipsikotik atipik 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 simptom negatif yang ada diperbaiki.

- Antipsikotik atipik dapat memperbaiki simptom negatif jauh lebih baik dibandingkan antipsikotik tipik karena di jalur mesokortikal reseptor 5HT_{2A} jumlahnya lebih banyak daripada reseptor D₂, dan antipsikotik atipik 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

b. Mesolimbik Pathways

- Antipsikotik atipik di jalur mesolimbik, antagonis 5HT_{2A} gagal untuk mengalahkan antagonis D₂ di jalur tersebut.
- Jadi antagonis 5HT_{2A} tidak dapat mempengaruhi blokade reseptor D₂ di mesolimbik, sehingga blokade reseptor D₂ menang. Hal inilah yang menyebabkan antipsikotik atipik dapat memperbaiki simptom positif skizofrenia.
- Pada keadaan normal serotonin akan menghambat pelepasan dopamin.

c. Tuberoinfundibular Pathways

- Antipsikotik atipik di jalur tuberoinfundibular, antagonis reseptor 5HT_{2A} 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 atipik dalam dosis terapi akan menghambat reseptor 5HT_{2A} 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 dikumpulkan telah menunjukkan bahwa astrosit dapat menguatkan respon inflamasi di sistem saraf pusat, 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 dkk menemukan bahwa risperidone menghambat sekresi S100B yang diinduksi IL-6, mengurangi laju sekresi di bawah level yang rendah. Noto dkk menyarankan bahwa kadar IL-6 dan IL-10 yang bersirkulasi mungkin mengatur ekspresi gen *AKT1*, *DROSHA*, *NDEL1*, *DISC1*, dan *MBP*. Jadi, pengobatan risperidon 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 risperidon jangka pendek. Song et al menemukan adanya penurunan yang signifikan setelah pemberian 4 pekan 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 pekan, 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 risperidon.

Pasien skizofrenia telah terbukti mengalami peningkatan risiko sindrom metabolik baik melalui kelainan metabolisme intrinsik serta melalui efek pengobatan antipsikotik. Bahkan antipsikotik individu dengan skizofrenia menunjukkan peningkatan insiden disfungsi metabolik, obat antipsikotik telah terbukti menginduksi penambahan berat badan dan menempatkan pasien pada risiko yang lebih tinggi sindrom metabolik. Kenaikan berat badan yang diinduksi antipsikotik mungkin dimediasi melalui perubahan mikrobiota yang mempengaruhi sistemik peradangan. Dalam sebuah penelitian hewan coba yaitu hewan coba betina diberi olanzapine, perubahan signifikan dalam filum bakteri usus terlihat termasuk

peningkatan Firmicutes dan penurunan Bacteroidetes. Penanda inflamasi sistemik termasuk IL-6, IL-8, TNF- α , dan IL-1 β juga meningkat pada hewan coba(Nemani et al., 2015).

Sulit untuk membedakan kondisi GI yang dihasilkan oleh gaya hidup faktor atau efek antipsikotik dari gejala GI yang merupakan bagian dari patologi penyakit skizofrenia. Baik generasi pertama dan kedua antipsikotik diduga memiliki konsekuensi motilitas usus yang kuat menyebabkan berbagai kondisi GI seperti sembelit dan obstruksi usus. Namun perlu dicatat, sejumlah laporan yang mendokumentasikan peradangan terkait GI mendahului perkembangan antipsikotik yang pertama kali ditemukan pada tahun 1950-an. Jadi sementara agen antipsikotik dapat mempengaruhi jenis atau derajat peradangan, beberapa bagian peradangan terkait pada penyakit kemungkinan sudah ada sebelum dimulainya pengobatan farmakologis(Severance et al., 2016).

2.6 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)

Skala terdiri dari 7 angka untuk menilai 30 butir gejala dengan derajat beratnya masing-masing. Skala penilaian diberikan defenisi 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.

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

- a. Perbaikan minimal : penurunan skor \pm 19-28%,
- b. Perbaikan sedang : penurunan skor + 29- 40%,
- c. Perbaikan banyak : penurunan skor \pm 40-53%,
- d. Perbaikan sangat banyak : penurunan skor \pm 53-71%.

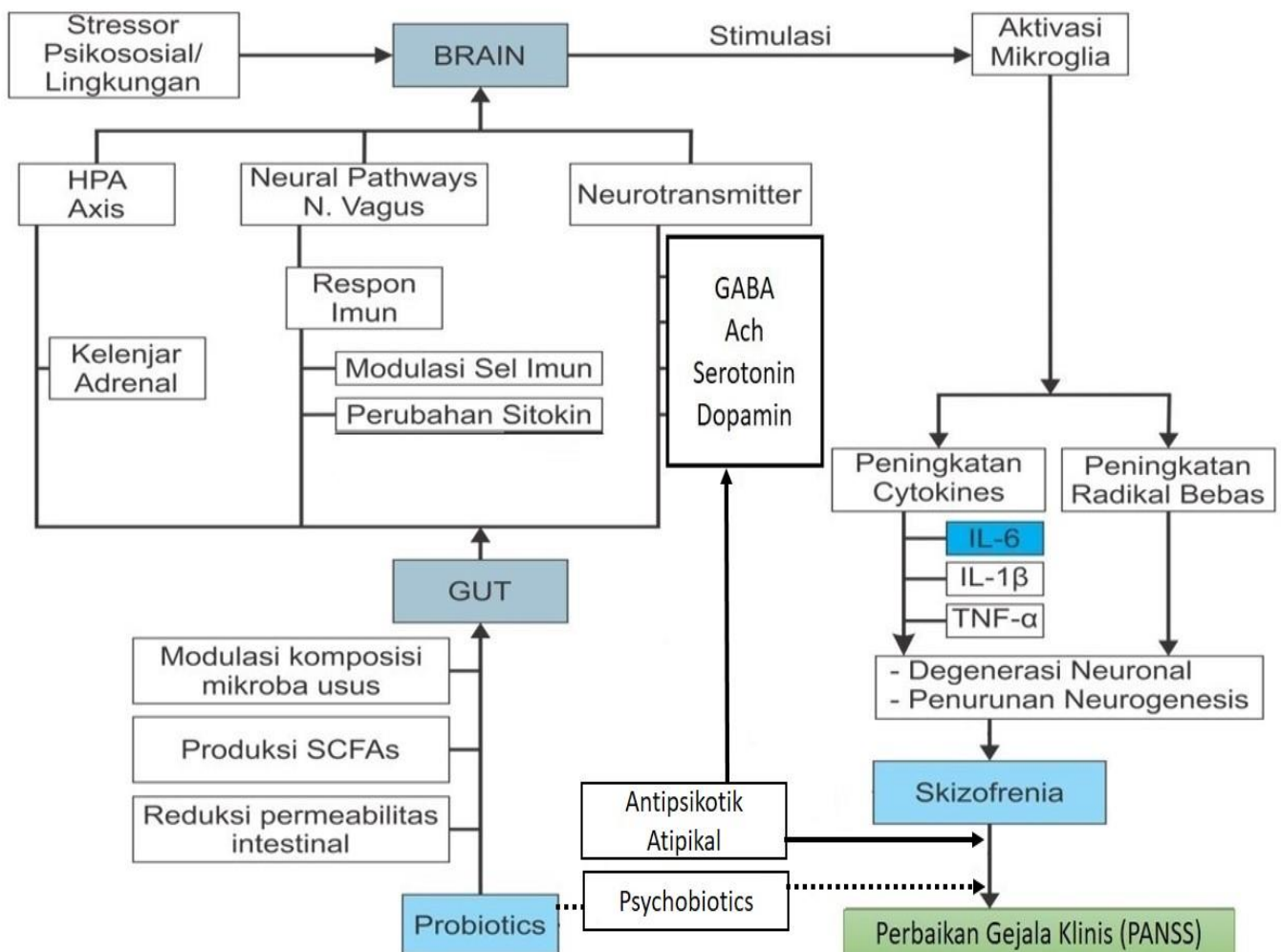
Selain itu, penilaian perbaikan klinis atau keberhasilan terapi dapat pula dilihat dari penurunan kriteria sakit berdasarkan skor total PANSS (Amir, 2008).

BAB III

KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP

3.1 Kerangka Teori

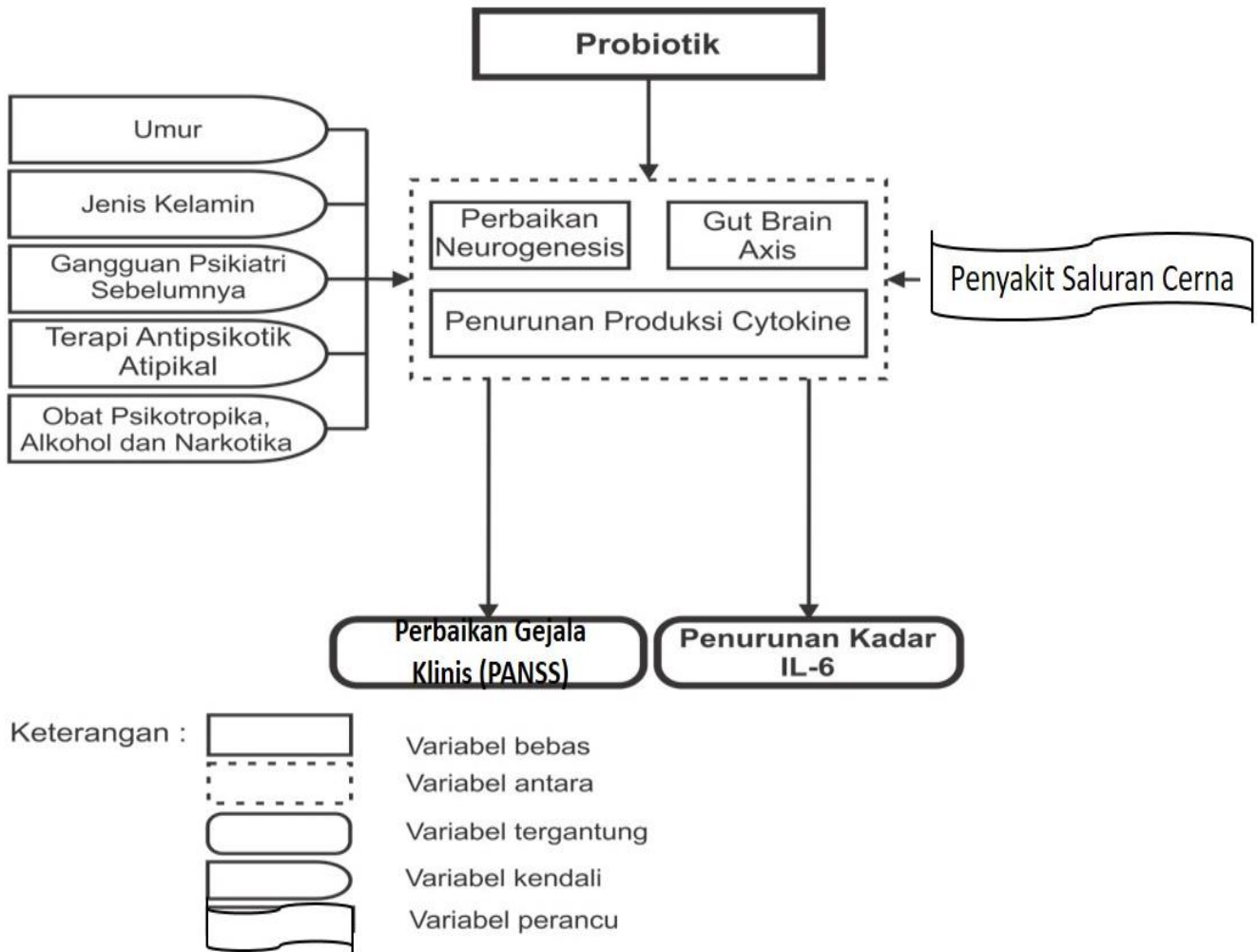
Berdasarkan teori yang telah dipaparkan dan ditelaah dari berbagai sumber, maka kerangka teori yang berhubungan dengan penelitian ini dapat dijabarkan pada skema berikut ini.



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