

TESIS

**PENGARUH TERAPI VOKASIONAL TERHADAP
PERBAIKAN FUNGSI KOGNITIF DAN KADAR INTERLEUKIN 17
PASIEN SKIZOFRENIA YANG MENDAPATKAN RISPERIDONE**

Disusun dan Diajukan Oleh

**dr. MUSTA'INA
CO65172001**



**DEPATEMEN ILMU KEDOKTERAN JIWA
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**PENGARUH TERAPI VOKASIONAL TERHADAP
PERBAIKAN FUNGSI KOGNITIF DAN KADAR INTERLEUKIN 17
PASIEN SKIZOFRENIA YANG MENDAPATKAN RISPERIDONE**

KARYA AKHIR

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis

**Program Studi
Kedokteran Jiwa**

Disusun dan Diajukan oleh :

**MUSTA'INA
C065172001**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI KEDOKTERAN JIWA
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

**PENGARUH TERAPI VOKASIONAL TERHADAP
PERBAIKAN FUNGSI KOGNITIF DAN KADAR INTERLEUKIN 17
PASIEN SKIZOFRENIA YANG MENDAPATKAN RISPERIDONE**

*Effect of Vocational Therapy on The Improvement of Cognitive Function and Interleukin 17
Levels in Schizophrenic Patients Receiveng Risperidone*

Disusun dan diajukan oleh:

MUSTA'INA

C065172001

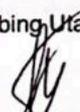
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis-I Ilmu Kedokteran Jiwa
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal **15 Maret 2022**

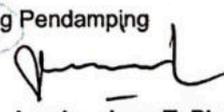
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

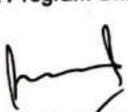
Pembimbing Utama,


Dr. dr. Sonny T Lisal, Sp.KJ
NIP. 19670616 199503 1 001

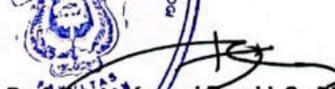
Pembimbing Pendamping


Prof. dr. A. Jayalangkara T, Ph.D, Sp.KJ (K)
NIP. 19550221 198702 1 001

Ketua Program Studi


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

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, Sp.PD, K-GH, Sp.GK, FINASIM
NIP. 19680530 199603 2 001



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Musta'ina
NIM : C065172001
Program Studi : Kedokteran Jiwa

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis yang saya susun berjudul “Pengaruh Terapi Vokasional Terhadap Perbaikan Fungsi Kognitif dan Kadar Interleukin 17 Pasien Skizofrenia Yang Mendapatkan Risperidone” adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan 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 9 Maret 2022

Yang Menyatakan,



Musta'ina

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kita panjatkan kepada Allah Subhanahu Wa Ta'ala atas limpahan nikmat, berkah, dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “Pengaruh Terapi Vokasional Terhadap Perbaikan Fungsi Kognitif dan Kadar Interleukin 17 Pasien Skizofrenia Yang Mendapatkan Risperidone” sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kedokteran Jiwa.

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

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

1. Rektor Universitas Hasanuddin, **Prof. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc, Ph.D** yang telah berkenan menerima penulis sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta jajarannya, **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, Sp.PD, K-GH, Sp.GK, FINASIM** atas pelayanan dan bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama mengikuti program pendidikan.

3. Manager Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, **Dr. dr. A. Muh. Takdir Musba, Sp.An, KMN-FIPM** atas pelayanan dan bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama mengikuti program pendidikan.
4. Ketua Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sekaligus sebagai Ketua Komisi Penasihat, **Dr. dr. Sonny T Lisal, Sp.KJ** dan Sekertaris Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, **dr. A. Suheyra Syauki, M.Kes, Sp.KJ** atas arahan dan bimbingannya selama proses pendidikan.
5. Ketua Program Studi Spesialis Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan sekaligus penasehat akademik penulis **Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ** atas arahan dan bimbingannya selama proses pendidikan serta Sekertaris Program Studi Spesialis Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sekaligus sebagai penguji penulis, **dr. Erlyn Limoa, Sp.KJ, Ph.D** atas arahan dan bimbingannya selama proses pendidikan serta kesediaannya menjadi penguji tesis ini.
6. **Prof. dr. Andi Jayalangkara Tanra, Ph.D, Sp.KJ (K)** sebagai Anggota Komisi Penasihat, pribadi yang rendah hati yang telah mengizinkan penulis melanjutkan pendidikan spesialis melalui rekomendasinya saat awal mengikuti seleksi dan **Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS** sebagai Pembimbing Metodologi Penelitian serta **Dr. dr.**

Tenri Esa, M. Si, Sp.PK (K) sebagai Penguji yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga tanpa kenal lelah memberikan bimbingan kepada penulis dalam proses penyusunan tesis ini.

7. Guru besar di Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa, almarhumah **Prof. dr. Nur Aeni MA Fattah, Sp.KJ (K)**, almarhum **Dr. dr. H. M. Faisal Idrus, Sp.KJ (K)** dan mendiang **dr. Theodorus Singara, Sp.KJ (K)** yang bijaksana dan selalu menjadi panutan, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan selama masa pendidikan. Terima kasih untuk semua ajaran, bimbingan, nasehat dan dukungan yang diberikan selama masih hidup.
8. Seluruh supervisor, staf dosen dan staf administrasi Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan bimbingan, bantuan dan motivasi kepada saya selama pendidikan. Terkhusus **dr. Hawaidah, Sp.KJ** yang selalu menjadi penyemangat penulis ketika dilanda kemalasan dan **dr. Mayamariska Sanusi, Sp.KJ** beserta staff Ruang Rehabilitasi Psikososial RSKD Dadi atas dukungannya mulai awal hingga akhir penelitian penulis.
9. Kedua orang tua penulis Ayahanda **H. Marsuki**, Ibunda **Hj. Sittiara** atas kasih sayang, dukungan, dan terutama doa yang senantiasa diberikan sehingga penulis bisa melewati masa pendidikan ini. Saudara-saudari tercinta **Nasrana S.H, Ramdani, S.E, Sardi Marsuki, S.T, Apt. Ismail Marsuki, S.Farm**, dan terkhusus adik ku **Musdalifah,**

S.Ter.Kes atas bantuan dan dukungannya, serta ponakan dan cucu tersayang **Almanugra Pratami Ali, Alif Dwi Nugrah Ali, Al-Alaq Ali, Azka Azzikri Sardi, Azkiah Fauziah Sardi, Alfaira Zhafrah Sardi, Freya Humaira Erwin, Syawqy Rafisqy Haikal** atas semangat yang selalu diberikan.

10. Teman-teman terdekat **dr. Devina, dr. Ilhamuddin, M.Kes, Ph.D, dr. Aulya Fadillah Lompi dan dr. Ahmad Rais Dahyar** yang bersama-sama selama pendidikan dalam keadaan suka maupun duka dengan rasa persaudaran, saling membantu dan saling memberikan semangat.
11. Senoir-senior terbaik sekaligus sudah saya anggap sebagai kakak sendiri yang telah lulus terlebih dahulu : **dr. Lilik Haryani, Sp.KJ, dr. Anisa Ramli, M.Kes, Sp.KJ, dr. Rahmawati Nurindah, Sp.KJ dan dr. Sri Purwatiningsih, Sp.KJ**. Terima kasih atas pengertian, dukungan dan semangatnya selama bersama menjalani pendidikan, terkhusus saat penulis dalam keadaan terpuruk.
12. **dr. Najat Rany Kasir** atas kerjasamanya selama pelaksanaan penelitian.
13. **Seluruh responden penelitian** yang telah turut dalam penelitian ini.
14. **Etik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin terkhusus Ibu Ayu, Rumah Sakit Umum Pendidikan Universitas Hasanuddin terkhusus dr. Aslim Taslim, Sp.Onk. Rad, M.Kes, Syafri S, dan Muhammad Susfianto Syamsuddin, A.Md.AK, Rumah Sakit Khusus Daerah Dadi Provinsi Sulawesi Selatan terkhusus Direktur**

RSKD Dadi, Kepala Ruangan Bangsal Nyiur, Sawit dan Kenari serta Residen Psikiatri atas bantuannya selama masa penelitian.

15. Teman-teman Residen Psikiatri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberikan dukungan dan bantuan selama masa pendidikan serta semua yang tidak dapat saya sebutkan namanya satu persatu, yang telah memberikan bantuan dalam berbagai hal.

Penulis menyadari menyadari sepenuhnya bahwa penulisan karya akhir ini masih jauh dari kesempurnaan, sehingga penulis memohon maaf apabila terdapat hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini, dan kritik serta saran yang membangun sangat diharapkan demi perbaikan lebih lanjut.

Makassar, Maret 2022

Musta'ina

BIODATA PENULIS

- Nama Lengkap : dr. Musta'ina
- Tempat, tanggal lahir : Ponrang, 15 November 1987
- Jenis Kelamin : Perempuan
- NIK : 7317115511880002
- NIP : 19871115 201503 2 007
- Agama : Islam
- Hobi : *Travelling* dan olahraga
- Alamat : Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 12,
Kel. Kapasa, Kec. Tamalanrea, Griya
Alam Permai J 20, Makassar, 90243,
Sulawesi Selatan.
- No. HP : 08113171790
- Email : inasynovial@gmail.com

A. Riwayat Pendidikan

- SDN 60 Ponrang – Kab. Luwu (1993 - 1999)
- SMP Negeri 12 – Makassar (1999 - 2002)
- SMA Negeri 07 – Makassar (2002 - 2005)
- Fakultas Kedokteran UMI Makassar (2005 - Januari 2012)
- Program Pendidikan Dokter Spesialis I (Januari 2018 - sekarang)
Prodi Psikiatri, FK UNHAS

B. Riwayat Pekerjaan

- Dokter Umum, Klinik Al-Ishlah Makassar (Januari – Juni 2012)
- Dokter Umum, Klinik Al-Markas Al-Islami Maros (Januari – Juni 2012)
- Dokter Umum, Klinik Mapolda Sulawesi Selatan (Januari – Juni 2012)

- Dokter PTT Kementerian Kesehatan RI, UPT Puskesmas Dondo, Kabupaten Tolitoli (Juli 2012 – Maret 2015)
- Dokter PNS UPT Puskesmas Dondo, Kabupaten Tolitoli (Maret 2015 – sekarang)

C. Makalah pada Seminar / Konferensi Ilmiah Nasional

1. Pengaruh Pemberian Kurma (*Phoenix Dactylifera*) Ajwa sebagai Terapi Adjuvan terhadap Perbaikan Gejala Klinis Pasien Depresi. (Presentasi E-Poster pada Pertemuan Ilmiah Tahunan PDSKJI, Jakarta, Indonesia, via online, 11, 12, 13, 19 dan Desember 2020).
2. Efek Antipsikotik terhadap Gejala COVID-19. (Juara 3 Presentasi Oral pada The 2nd *Anxiety Grand Rounds*, Medan, 12 – 14 Agustus 2021, Indonesia).

ABSTRAK

Judul Pengaruh Terapi Vokasional Terhadap Perbaikan Fungsi Kognitif dan Kadar Interleukin 17 Pasien Skizofrenia Yang Mendapatkan Risperidone (dibimbing oleh Sonny T Lisal, A. Jayalangkara Tanra dan Burhanuddin Bahar)

Latar Belakang Skizofrenia adalah gangguan jiwa berat di mana inflamasi kronik merupakan salah satu penyebabnya. Skizofrenia dapat mempengaruhi fungsi kognitif penderitanya oleh karena itu tatalaksananya harus bersifat komprehensif dengan memadukan terapi farmakologis dan non-farmakologis. Terapi risperidone yang dikombinasi dengan terapi vokasional dianggap dapat memperbaiki fungsi kognitif penderita skizofrenia dan hal tersebut dikaitkan dengan perubahan kadar IL-17.

Tujuan Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh terapi vokasional terhadap perbaikan fungsi kognitif dan kadar IL-17 pasien skizofrenia yang mendapatkan risperidone.

Metode Penelitian analisis eksperimental pra dan pasca tes dengan pemilihan kelompok tidak acak. Jumlah subyek adalah 28 pasien skizofrenia yang terbagi rata dalam 2 kelompok yaitu kelompok perlakuan yang mendapatkan terapi kombinasi risperidone 2-6 mg/hari dan terapi vokasional 8 minggu serta kelompok kontrol sakit yang hanya mendapatkan risperidone 2-6 mg/hari. Pengukuran menggunakan MoCA-Ia untuk fungsi kognitif dan kadar IL-17. Uji perbandingan dan korelasi dilakukan antara grup.

Hasil Terapi vokasional berpengaruh terhadap perbaikan fungsi kognitif kedua kelompok terapi ($p < 0.000$). Namun pada kelompok perlakuan yang mendapatkan kombinasi risperidone 2-6 mg/hari dan terapi vokasional 8 minggu hasilnya lebih baik.

Kesimpulan Terapi vokasional selama 8 minggu yang disertai terapi risperidone 2-6 mg/hari dapat memperbaiki fungsi kognitif pada pasien skizofrenia. Terapi vokasional selama 8 minggu tidak mempengaruhi perubahan kadar IL-17. Tidak ada korelasi antara perbaikan fungsi kognitif pasien skizofrenia dengan perubahan kadar IL-17 yang dialami.

Kata Kunci : *skizofrenia, terapi vokasional, fungsi kognitif, IL-17 dan risperidone.*

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PERSETUJUAN.....	i
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
BIODATA PENULIS.....	ix
ABSTRAK.....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GRAFIK.....	xvi
DAFTAR GAMBAR.....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviii
DAFTAR SINGKATAN.....	xix
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	6
1.3 Tujuan Penelitian.....	6
1.4 Hipotesis Penelitian.....	7
1.5 Manfaat Penelitian.....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Skizofrenia.....	8
2.2 Peran Sitokain Pada Skizofrenia.....	8
2.3 Fungsi Kognitif Pada Skizofrenia.....	14
2.4 Skizofrenia Dengan Terapi Risperidone.....	19
2.5 Skizofrenia Dengan Terapi Vokasional.....	22
2.6 Skala MoCA-Ina.....	25
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP	
3.1 Kerangka Teori.....	27
3.2 Kerangka Konsep.....	28

BAB IV METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian.....	29
4.2 Waktu dan Tempat Penelitian.....	29
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	29
4.3.1 Populasi Penelitian.....	29
4.3.2 Sampel Penelitian.....	30
4.3.3 Perkiraan Besar Sampel.....	30
4.3.4 Cara Pengambilan Sampel.....	31
4.3.5 Tempat Pengolahan Sampel.....	32
4.3.6 Metode Pengolahan Sampel.....	32
4.4 Jenis Data dan Instrumen Penelitian.....	32
4.4.1 Jenis Data.....	32
4.4.2 Instrumen Penelitian.....	32
4.5 Manajemen Penelitian.....	33
4.5.1 Pengumpulan Data.....	33
4.5.2 Teknik Pengolahan Data.....	35
4.5.3 Penyajian Data.....	37
4.6 Etik Penelitian.....	37
4.7 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel.....	37
4.8 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	38
4.8.1 Defenisi Operasional.....	38
4.8.2 Kriteria Objektif.....	39
4.9 Alur Penelitian.....	43

BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1 Hasil Penelitian.....	44
5.1.1 Karakteristik Sosiodermografi	44
5.1.2 Perbandingan Nilai MoCA-Ina.....	45
5.1.3 Perbandingan Kadar Interleukin 17 Serum Darah....	47
5.1.4 Korelasi Fungsi Kognitif dan Kadar Interleukin 17....	49
5.2 Pembahasan.....	50

BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	
6.1 Kesimpulan.....	65
6.2 Saran.....	65
DAFTAR PUSTAKA.....	67
LAMPIRAN.....	72

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1 Karakteristik Sosiodemografik Berdasarkan Frekuensi.....	44
Tabel 2 Perbandingan Nilai Rerata MoCA-Ina.....	46
Tabel 3 Perbandingan Nilai Rerata MoCA-Ina Minggu 8 Kedua Kelompok.....	48
Tabel 4 Perbandingan Nilai Rerata MoCA-Ina IL-17.....	48
Tabel 5 Korelasi MoCA-Ina dan Kadar IL-17 Serum Darah.....	49

DAFTAR GRAFIK

	Halaman
Grafik 1 Perbandingan Nilai Rerata MoCA-Ina.....	46
Grafik 2 Perbandingan Nilai Rerata Kadar IL-17.....	48

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1 Peran Potensial Kadar Sitokin Yang Menyimpang Dalam Patogenesis Skizofrenia.....	13
Gambar 2 Jalur Mesokortikal ke Dorsolateral Prefrontal Korteks Dopamin.....	14

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Montreal Cognitive Assesment – versi Indonesia (MoCA-Ina).....	72
Lampiran 2 Formulir Informed Conccent.....	73
Lampiran 3 Surat Persetujuan Atasan.....	74
Lampiran 4 Rekomendasi Persetujuan Etik.....	75
Lampiran 5 Surat Izin Penelitian RSUP UNHAS.....	76
Lampiran 6 Pelaksanaan Penelitian.....	77
Lampiran 7 Persiapan Sampel.....	82
Lampiran 8 Persiapan Alat dan Bahan.....	83
Lampiran 9 Pengerjaan Sampel.....	84
Lampiran 10 Pembacaan Hasil.....	85

DAFTAR SINGKATAN

WHO	<i>World Health Organization</i>
MIA	<i>Maternal Immune Activation</i>
Th1	T helper 1
Th2	T helper 2
Th17	T helper 17
IL-1	Interleukin 1
IL-1β	Interleukin 1 β
IL-6	Interleukin 6
IL-17	Interleukin 17
IL-23	Interleukin 23
TGF-β	Transforming Growth Factor β
RORγt	<i>Rate of Return γt</i>
STAT3	<i>Signal Transducer and Activator of Transcription 3</i>
CD4+	<i>Cluster Differentiation 4+</i>
TLR	<i>Tol Like Reseptor</i>
MoCA-Ina	<i>Montreal Cognitive Assessment-versi Indonesia</i>
DSM-V	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition</i>
PPDGJ-III	<i>Pedoman Penggolongan Diagnosis Gangguan Jiwa III</i>
NMDA	<i>Anti-N-Methyl-d-Aspartate</i>

SSP	Sistem Saraf Pusat
NF-κB	Nuclear Factor Kappa B
NFAT	<i>National Frequency Allocation Table</i>
TNF-α	<i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
VTA	<i>Ventral Tegmental Area</i>
DLPFC	Dorsolateral Prefrontal Korteks
SD	Simpang Deviasi
APG-II	Anti Psikotik Generasi II
ODS	Orang dengan Skizofrenia
CBT	<i>Cognitif Behavior Therapy</i>
5-HT2A	<i>5-Hidroksitriptamin 2A</i>
BPRS	<i>Brief Psychiatri Rating Scale</i>
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
EPS	<i>Ekstrapiramidal Syndrome</i>
GSR	<i>Galvanic Skin Response</i>
HUMRC	<i>Hasanuddin University Medical Research Center</i>
RSKD	Rumah Sakit Khusus Daerah
NAPZA	Narkotika Alkohol Psikotropika Zat Adiktif
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
PANSS	<i>Positif and Negatif Syndrome Scale</i>
MEAN-SD	<i>MEAN - Standard Definition</i>
SLT	<i>Social Learning Theory</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

World Health Organization (WHO) tahun 2018 menyatakan sekitar 23 juta jiwa di seluruh dunia menderita skizofrenia (WHO, 2018). Prevalensi skizofrenia di Indonesia setiap tahunnya semakin meningkat meskipun tatalaksana dengan antipsikotik generasi kedua telah mengalami perkembangan pesat. Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar tahun 2018 sebesar 6,7 per 1000 rumah tangga menderita skizofrenia yang sebelumnya sebesar 1,3 per 1000 rumah tangga pada tahun 2013 (Riskesdas, 2018).

Secara terminologi, skizofrenia adalah gangguan jiwa berat yang sifatnya kronik, ditandai dengan adanya distorsi realita (delusi dan halusinasi), disorganisasi (ucapan atau perilaku), kemiskinan psikomotor, gangguan fungsi kognitif dan gangguan afektif (Chien WT et al., 2013). Etiologinya multifaktorial. Kerentanan genetik, kejadian fetomaternal dan stresor lingkungan selama tahap awal kehidupan merupakan hal mendasar untuk perkembangan skizofrenia. Selain itu, inflamasi dianggap sebagai faktor penyebab utama dalam timbulnya skizofrenia (McDonald D et al., 2000, Harrison PJ et al., 2005, Fan X et al., 2007). Gangguan sistem imun dan interaksi kompleksnya dengan sistem saraf pusat dapat berkontribusi pada patogenesis dan patofisiologi skizofrenia (Khandaker

GM et al., 2017, Van Kesteren et al., 2017). Ketidakseimbangan antara sel T helper (Th1, Th2, Th17, dan Treg) dengan sitokin yang diproduksi merupakan komponen penting dari disregulasi imun pada skizofrenia (Meyer U et al., 2011). Sel Th17 diketahui menghasilkan sitokin pro-inflamasi IL-17 yang terlibat di berbagai proses imun dan inflamasi (Ding M et al., 2014).

Lebih jauh dijelaskan bahwa kejadian fetomaternal seperti infeksi prenatal dan *maternal immune activation* (MIA) menjadi faktor risiko skizofrenia pada keturunan seseorang. Dihipotesiskan bahwa infeksi prenatal secara selektif menyebabkan perkembangan sel Th17. Infeksi prenatal mempengaruhi perkembangan otak janin dan meningkatkan risiko skizofrenia pada keturunannya melalui produksi IL-6. Menariknya, IL-6 yang tinggi menginduksi diferensiasi sel Th17 dari sel T CD4+ naif. Diferensiasi dan pemeliharaan sel Th17 penghasil IL-17 bergantung pada berbagai faktor transkripsi (ROR γ t, STAT3) dan sitokin, seperti IL-1, IL-1 β , transforming growth factor- β (TGF- β), IL-23, dan IL-6. Infeksi prenatal mengaktifkan reseptor tol dan memperkuat respon proinflamasi dengan memproduksi berbagai sitokin inflamasi. Aktivasi TLR dengan demikian dapat mempotensiasi diferensiasi sel Th17, yang selanjutnya menyiratkan peran signifikan infeksi prenatal dalam homeostasis sel Th17. Sel Th17 manusia tetap berada di dalam tubuh sebagai sel T memori efektor berproliferasi yang berumur panjang dengan karakteristik genetik yang unik dan fungsional. Aktivasi sel Th17 oleh serangan kedua (seperti stres,

infeksi, perubahan endokrin, dll.) dan disregulasi pensinyalan Th17 dapat menyebabkan peradangan kronis. Sel Th17 yang diaktifkan dapat menyusup ke otak dengan mengganggu BBB dan juga menyebabkan aktivasi sel mikroglia. Pelepasan sitokin efektor Th17 dan molekul proinflamasi dari mikroglia teraktivasi dapat menginduksi jalur stres imunoinflamasi, oksidatif, dan nitrosatif yang selanjutnya dapat menyebabkan skizofrenia. Disisi lain, respons Th17 diperkuat secara signifikan oleh dopamin yang semakin menjelaskan bahwa teori glutamat skizofrenia relevansi dengan kekebalan Th17.

Etiologi yang kompleks dari skizofrenia ini sehingga pengobatannya pun haruslah menyeluruh. Untuk mengobati skizofrenia, berbagai negara di dunia termasuk Indonesia telah melakukan banyak penelitian, baik penelitian yang menggunakan pendekatan farmakoterapi maupun non-farmakoterapi (Chien et al., 2013). Pendekatan farmakoterapi terbukti hanya memperbaiki gejala saja (Patel et al., 2014) sedangkan pendekatan non-farmakoterapi berfokus meningkatkan fungsi kognitif, persepsi, kognisi sosial dan peningkatan kualitas hidup (Stepnicki et al., 2018). Oleh karena itu, pengobatan gangguan ini haruslah bersifat komprehensif yang menggabungkan pendekatan farmakoterapi dan non-farmakoterapi (Kusumawardhani et al., 2011). Pendekatan non-farmakoterapi meliputi psikoterapi dan intervensi psikososial. Intervensi psikososial adalah salah satu jenis pendekatan non-farmakoterapi yang menunjukkan dampak positif pada fungsi pasien dan hasil klinis. Semua

intervensi psikososial dapat mengatasi kebutuhan yang tidak terpenuhi dalam pengobatan psikosis dan secara khusus memperbaiki gejala negatif serta fungsi pribadi termasuk fungsi sosial, pekerjaan dan kognitif (Antonio Ventriglio et al., 2020). Salah satu intervensi psikososial adalah terapi vokasional (Antonio Ventriglio et al., 2020). Terapi vokasional menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam fungsi kognisi dan gejala negatif (Mueser et al., 1997).

Penelitian mengenai pengaruh terapi vokasional terhadap fungsi kognitif pasien skizofrenia dan hubungannya dengan kadar penanda inflamasi darah IL-17 belum pernah dilakukan. Sepanjang telaah literatur oleh peneliti, penelitian yang telah dilakukan di luar negeri hanya terkait pengaruh terapi vokasional terhadap perbaikan fungsi kognitif pasien skizofrenia. Penelitian ini memiliki beberapa nilai novelis seperti jenis terapi vokasional yang diberikan berbeda dengan penelitian sebelumnya. Di penelitian sebelumnya, terapi vokasional yang dilakukan seperti menjadi pegawai toserba/supermarket dengan teknik virtual realita (Kyung BS et al., 2016), pelatihan *Galvanic Skin Response* (Lexen A et al., 2015) dan keterampilan menjilid buku yang dipadukan dengan terapi perilaku teknon ekonomi (Kumura et al., 2016) tetapi pada penelitian ini, terapi vokasional yang diberikan adalah terapi vokasional yang berjalan di instalasi rehabilitasi psikososial RSKD Dadi Provinsi Sulawesi Selatan seperti perkebunan hidroponik, pembuatan telur asin, pertukangan (pembuatan kursi kayu), tata busana, tata boga dan jahit-menjahi yang mana jenis

terapi ini disesuaikan dengan minat pasien sehingga pasien menjalani sesi terapi tanpa beban (senang). Nilai novelty yang lain adalah subyek pada penelitian ini merupakan pasien yang stabil sedangkan pada penelitian sebelumnya adalah pasien episode pertama skizofrenia dan pasien kronik. Antipsikotik yang dikonsumsi oleh subyek pada penelitian ini juga berbeda dengan penelitian sebelumnya. Pada penelitian sebelumnya menggunakan antipsikotik tipikal, atipikal dan bahkan menggunakan keduanya sedangkan pada penelitian ini subyek penelitian kesemuanya menggunakan antipsikotik atipikal (risperidone 2-6 mg/hari). Alat ukur yang digunakan dalam menilai fungsi kognitif juga berbeda dengan penelitian sebelumnya. Pada penelitian ini digunakan *Montreal Cognitive Assessment*-versi Indonesia (MoCA-Indo) sementara penelitian sebelumnya digunakan *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) dan *Brief Psychiatri Rating Scale*/BPRS (Indah Lusiana, 2019, Sabaruddin Herwina 2020). Biomarker skizofrenia yang diukur juga berbeda dengan biomarker pada penelitian sebelumnya. Pada penelitian sebelumnya telah digunakan beberapa biomarker seperti IL-6, TNF- α dan IL-10 (Dorota Frydecka et al., 2015, Mei Hong Xiu et al., 2018, Jiesi Wang et al., 2021) untuk itu dipilih biomarker lain pada penelitian ini (IL-17). Atas dasar beberapa nilai novelty inilah sehingga peneliti melakukan penelitian ini di Indonesia, khususnya Makassar.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah bagaimana pengaruh terapi vokasional terhadap perbaikan fungsi kognitif dan kadar interleukin 17 pasien skizofrenia yang mendapatkan risperidone?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh terapi vokasional terhadap perbaikan fungsi kognitif dan kadar interleukin 17 pasien skizofrenia yang mendapatkan risperidone.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur *Montreal Cognitive Assessment*-versi Indonesia (MoCA-Ina) pasien skizofrenia kelompok kontrol yang mendapatkan terapi risperidone pada awal penelitian, minggu 4 dan minggu 8.
2. Mengukur *Montreal Cognitive Assessment*-versi Indonesia (MoCA-Ina) pasien skizofrenia kelompok perlakuan yang mendapatkan risperidone dan terapi vokasional pada awal penelitian, minggu 4 dan minggu 8.
3. Membandingkan kadar interleukin 17 darah kelompok kontrol dan perlakuan pada awal penelitian, minggu 4 dan minggu 8.
4. Membandingkan skor MoCA-Ina dengan kadar interleukin 17 darah pasien skizofrenia kelompok kontrol dan perlakuan pada awal

penelitian, minggu 4 dan minggu 8.

5. Menentukan korelasi skor MoCA-Ina dan kadar interleukin 17 darah dengan perbaikan fungsi kognitif pasien skizofrenia yang mendapatkan risperidone dan terapi vokasional pada minggu 8.

1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis dari penelitian ini adalah “Terapi vokasional memberikan perbaikan fungsi kognitif (peningkatan nilai MoCA-Ina) dan penurunan kadar IL-17 pada pasien skizofrenia yang mendapatkan risperidone”

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Praktis

Manfaat praktis dari penelitian ini adalah sebagai bahan acuan bagi Spesialis Ilmu Kedokteran Jiwa/Psikiater untuk penatalaksanaan pasien skizofrenia.

1.5.2 Manfaat Teoritis

1. Menambah pengetahuan dan pemahaman mengenai pengaruh terapi vokasional dengan perbaikan fungsi kognitif dan kadar interleukin 17 pasien skizofrenia yang mendapatkan risperidone.
2. Memberikan kontribusi ilmiah terutama dalam pendekatan psikososial mengenai pengaruh terapi vokasional terhadap perbaikan fungsi kognitif pasien skizofrenia.
3. Menjadi dasar penelitian lebih lanjut mengenai pemberian terapi vokasional pada pasien skizofrenia.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Skizofrenia

Skizofrenia adalah gangguan jiwa berat yang sifatnya kronik, ditandai dengan adanya distorsi realita (delusi dan halusinasi), disorganisasi (ucapan atau perilaku), kemiskinan psikomotor, gangguan fungsi kognitif dan gangguan afektif (Chien WT et al., 2013). Etiologi yang mendasari skizofrenia masih kontroversial dan tidak sepenuhnya dipahami (Momtazmanesh S et al., 2019). Untuk menjelaskan etiologi skizofrenia, sejumlah hipotesis berbeda termasuk : hipotesis infeksi, hipotesis imunitas hipotesis genetik, hipotesis neurobiologi atau gangguan ketidakseimbangan neurotransmitter (meliputi hipotesis dopaminergik, hipotesis glutamatenergik, hipotesis serotonergik, hipotesis GABAaergik), hipotesis stress oksidatif, dan hipotesis vulnerabilitas-stress-inflamasi (Egger at al., 2013; Muller et al., 2015; Pollak et al., 2019).

2.2 Peran Sitokin Pada Skizofrenia

Peran peradangan dan stres oksidatif pada skizofrenia adalah fokus dari banyak penelitian. Telah dilaporkan bahwa infeksi berat dan gangguan kekebalan selama hidup merupakan faktor risiko tambahan untuk perkembangan skizofrenia. Meskipun infeksi prenatal saja tampaknya tidak menjadi faktor risiko yang pasti, paparan perkembangan

saraf terhadap infeksi dapat memfasilitasi terjadinya psikosis pada keturunan. Hal ini dapat didukung oleh pengamatan bahwa selama epidemi influenza wanita lebih mungkin melahirkan anak-anak yang mengalami skizofrenia. Dalam hal ini, ada model inflamasi dari gangguan psikotik, misalnya sindrom ensefalitis anti-NMDAR. Pada penyakit ini, gejala yang mirip skizofrenia dikombinasikan dengan peningkatan tingkat autoantibodi reseptor NMDA yang berujung pada penurunan plastisitas dan proses degenerasi neuron. Ini juga merupakan bukti tidak langsung dari keterlibatan sistem glutamatergik dalam patomekanisme skizofrenia (Bowie et al., 2006). Stres oksidatif pada skizofrenia telah disarankan pada tahun 1930an tetapi untuk waktu yang lama diremehkan. Studi terbaru menunjukkan bahwa stres oksidatif secara istimewa mempengaruhi interneuron yang dapat dikenakan terapi antioksidan. Selanjutnya, *gray matter* yang kaya lipid juga sensitif terhadap stres oksidatif yang dapat mendasari defisiensi terkait mielin pada skizofrenia (Stepnicki et al., 2018)

Peradangan sebagai salah satu etiologi skizofrenia melibatkan sitokin. Sitokain adalah salah satu komponen terpenting dari sistem kekebalan tubuh. Sitokin mengatur respons otak terhadap infeksi dan penghinaan eksogen lainnya serta mediator penting dari pembicaraan silang antara sistem saraf pusat (SSP) dan kekebalan. Sitokin adalah protein dengan berat molekul rendah, mempengaruhi hampir setiap aktivitas biologis, termasuk perkembangan embrio, patogenesis penyakit, respon imun spesifik dan non-spesifik, fungsi kognitif, serta perkembangan

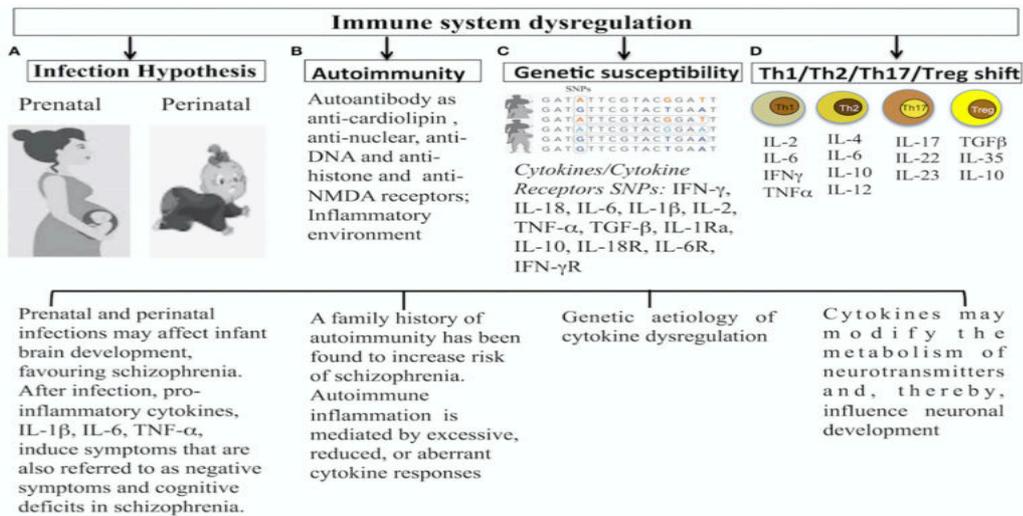
proses degeneratif penuaan. Sitokin produsen utamanya adalah sel darah putih, khususnya sel T dan makrofag tetapi dapat juga dihasilkan oleh berbagai jenis sel lain (fibroblas, sel endotel dan epitel). Dalam proses fisiologis dan patologis, sitokin dapat diproduksi di dan oleh jaringan saraf perifer oleh makrofag yang menetap dan direkrut, sel mast, sel endotel, serta sel schwann (Reale M et al., 2012). Efek-efek ini dimediasi dengan mempengaruhi sel-sel yang mensekresinya (aksi autokrin), bertetangga dengan sel-sel yang mensekresinya (aksi parakrin), dan/atau jauh dari sel-sel yang mensekresinya (aksi endokrin). Dalam hal ini, sitokin yang sama dapat bekerja pada banyak jenis sel yang berbeda (pleiotropik), atau fungsi serupa dapat dipicu oleh sitokin yang berbeda dan sitokin yang sama mungkin memiliki tindakan yang tumpang tindih dan dapat mengatur beberapa fungsi kekebalan yang berbeda (tindakan berlebihan). Sitokin juga dapat bertindak secara sinergis atau antagonis dengan aktivasi atau penghambatan sel target untuk menghasilkan sitokin tambahan sehingga memperkuat atau meredam respon inflamasi.

Sitokin diklasifikasikan sebagai pro-inflamasi dan anti-inflamasi. Keseimbangan pro dan anti-inflamasi yang menentukan hasil dari respons inflamasi. Sebagai contoh, peningkatan kadar sitokin pro-inflamasi seperti IL-6, IL-1, IL-17, dan TNF- α telah ditunjukkan dalam cairan serebrospinal dan pada plak demielinasi pasien dengan multiple sclerosis. Hal ini menunjukkan peran penting sitokin dalam patogenesis dan gangguan neurodegeneratif lainnya (Hauser SI et al., 1990; Reale M et al., 2012).

Sintesis dan pelepasan sitokin sebagai respons terhadap berbagai rangsangan mendukung interaksi/pengikatannya dengan reseptor yang pada gilirannya memberi sinyal respons ke sel targetnya, baik yang dekat maupun yang jauh dan kemudian mengarah pada perubahan fungsi atau aktivitas sel. Reseptor sitokin tersebut terkait dengan beberapa jalur pensinyalan di dalam sitoplasma dan nukleus yang mengarah ke aktivasi berbagai faktor transkripsi dan pasca-transkripsi. Dalam hal ini, faktor transkripsi tertentu, seperti faktor inti B (NF- κ B), protein penggerak-1 (AP-1) dan faktor inti sel T teraktivasi (NFAT) sangat penting dalam produksi sitokin (Reale M et al., 2012).

Sintesis dan pelepasan sitokin merupakan bagian penting dari respon imun dan dapat bertindak dalam cara protektif homeostatik ketika disekresikan secara tidak tepat atau berlebihan, dapat terlibat dalam kondisi kronis seperti respon inflamasi sistemik umum atau neurodegeneratif/gangguan neuropsikiatri. Karena sitokin memiliki aksi yang sangat kuat, menjadi semakin jelas bahwa disregulasi pembentukan dan pelepasan sitokin serta pensinyalan sitokin dapat berkontribusi pada penyakit manusia dan menyebabkan efek patogen (Reale M et al., 2012). Pada pasien skizofrenia, sitokin pro-inflamasi kemungkinan terlibat dalam patogenesis, patofisiologi dan gejala psikopatologis skizofrenia (Momtazmanesh S et al., 2019; Garver DI et al., 2003; Drexhage RC et al., 2008).

Literatur menunjukkan bahwa paparan patogen prenatal dan postnatal dapat berkontribusi pada etiopatogenesis skizofrenia melalui aksi sitokin. Faktanya, sitokin yang diproduksi sebagai respons terhadap infeksi tidak hanya terlibat dalam respons inflamasi tetapi juga dalam perkembangan dan fungsi SSP. Selama infeksi prenatal, sitokin yang diproduksi oleh ibu dapat melewati plasenta dan sawar darah otak dan mendorong kelainan perilaku, neurokimia, psikofisiologis, dan histologis yang pada akhirnya ditemukan pada pasien skizofrenia (Meyer U et al., 2011). Thelper 17 menghasilkan sitokin IL-17 dan IL-23 yang terlibat dalam proses pro-inflamasi dan pertahanan terhadap patogen ekstraseluler (Tamminga et al., 2017). Peran potensial kadar sitokin yang menyimpang dalam patogenesis skizofrenia dapat dilihat pada gambar 1. Sitokin dapat mewakili jalur umum untuk komponen lingkungan dan genetik skizofrenia : (A) Sitokin yang diproduksi setelah aktivasi kekebalan karena infeksi prenatal atau perinatal dapat berkontribusi pada skizofrenia. (B) Autoantibodi, polarisasi sel T disregulasi dan lingkungan inflamasi, terdeteksi pada penyakit autoimun, dikaitkan dengan peningkatan risiko gangguan psikotik dan sebaliknya. (C) Perubahan sitokin mungkin ditentukan secara genetik dan berkontribusi pada risiko serta patogenesis skizofrenia. (D) Perubahan keseimbangan Th1/Th2/Th17/Treg mempengaruhi neurotransmisi dopaminergik, noradrenergik, dan serotonergik.

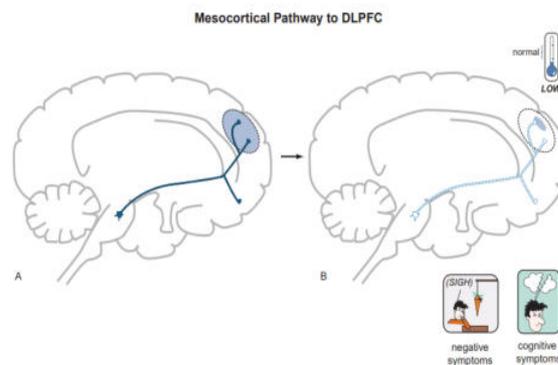


Gambar 1 Peran Potensial Kadar Sitokin Yang Menyimpang Dalam Patogenesis Skizofrenia

Literatur menjelaskan secara tidak konsisten tentang perubahan IL-17 pada pasien skizofrenia. Sebuah meta-analisis baru-baru ini tidak menemukan perubahan signifikan tingkat IL-17 pada pasien dengan episode pertama skizofrenia (Fang X et al., 2018). Tingkat tidak terganggu juga dilaporkan pada pasien kronis yang mengalami kekambuhan akut (Balotsev R et al., 2017). Sebaliknya, beberapa penelitian melaporkan peningkatan kadar IL-17 pada pasien dengan episode pertama skizofrenia (Reale et al., 2011) dan pasien rawat inap kronis yang bebas pengobatan setidaknya selama empat minggu (Xiu MH et al., 2014). Namun, penurunan kadar juga telah dilaporkan pada pasien episode pertama skizofrenia (Borovcanin M et al., 2012) dan pada pasien kronis yang menggunakan antipsikotik yang berbeda (Dimitrov DH et al., 2013).

2.3 Fungsi Kognitif Pada Skizofrenia

Gangguan kognitif adalah fitur inti dari skizofrenia. Gangguan fungsi kognitif pada skizofrenia dikaitkan dengan jalur dopaminergik mesokortikal. Jalur ini timbul dari badan sel di *ventral tegmental area* (VTA) ke area korteks prefrontal. Cabang jalur ini ke dorsolateral prefrontal korteks dihipotesiskan untuk mengatur fungsi kognisi dan eksekutif. Peran pasti jalur dopaminergik mesokortikal dalam memediasi gejala skizofrenia masih menjadi bahan perdebatan, namun banyak peneliti percaya bahwa gejala kognitif dan beberapa gejala negatif skizofrenia mungkin disebabkan oleh defisit aktivitas dopamin dalam proyeksi mesokortikal ke dorsolateral prefrontal korteks (Stahl S; 2013). Jalur mesokortikal ke dorsolateral prefrontal korteks dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 2. Jalur Mesokortikal ke Dorsolateral Prefrontal Korteks.

Defisit kognitif sedang hingga parah di beberapa domain, termasuk perhatian, memori kerja, pembelajaran dan memori verbal, dan fungsi eksekutif ditemukan pada pasien skizofrenia. Penelitian telah menunjukkan bahwa individu yang didiagnosis dengan skizofrenia mengalami penurunan kognitif dari periode premorbid ke periode post

onset (Bhandari A et al., 2016). Perhatian yang terganggu dianggap sebagai defisit kognitif utama pada skizofrenia. Individu yang secara genetik cenderung menderita skizofrenia memiliki kemampuan yang buruk untuk mempertahankan perhatian mereka bahkan sebelum episode psikotik pertama. Pada saat pasien mengalami episode psikosis pertama mereka, gangguan perhatian biasanya hadir dan dengan tingkat keparahan sedang (Bhandari A et al., 2016).

Semakin banyak bukti menunjukkan bahwa disfungsi memori kerja, terutama memori kerja verbal, merupakan defisit inti kognitif pada skizofrenia. Memori kerja dapat dikonseptualisasikan sebagai kemampuan untuk memelihara dan memanipulasi rangsangan informatif. Berbeda dengan rentang perhatian sederhana, keterampilan ini membawa lebih banyak "beban kognitif" karena tuntutan tambahan untuk memanipulasi informasi. Informasi harus disimpan secara online untuk diproses, tetapi tidak harus ditransfer ke penyimpanan jangka panjang, tidak seperti memori episodik. Gangguan memori verbal cukup umum dan seringkali dalam skala sedang sampai parah pada skizofrenia. Selain itu, defisit ini bukan hanya artefak dari ketidakmampuan untuk menyandikan informasi, seperti yang diamati pada gangguan perhatian. Defisit memori kerja spasial juga sering ditemukan pada skizofrenia. Tugas-tugas ini seringkali mengharuskan subjek untuk menjaga lokasi spasial informasi visual saat melakukan tugas interferensi. Bahkan tuntutan minimal di luar kapasitas perhatian mengakibatkan defisiensi pada pasien skizofrenia. Berbeda

dengan memori kerja spasial, bentuk alternatif memori kerja non-verbal yang dikenal sebagai memori kerja objek mengungkapkan defisit pada pasien skizofrenia yang merupakan artefak defisit persepsi daripada masalah dengan sistem memori kerja. Kesulitan pengkodean dan pengaturan informasi ini dapat mempersulit pasien skizofrenia untuk menangani situasi sosial dan interpersonal yang memerlukan perhatian pada berbagai aliran informasi (Patel KR et al., 2019)

Penderita skizofrenia mengalami kesulitan berbicara sesuai permintaan. Tes kefasihan verbal (*verbal fluency*) menilai kemampuannya untuk menghasilkan kata-kata dari kategori fonologis atau semantik tertentu. Tes ini mengungkapkan baik penyimpanan informasi verbal yang buruk serta pengambilan informasi yang tidak efisien dari jaringan semantik. Informasi yang disimpan tidak selalu diambil sebagai akibat dari ketidakmampuan untuk mengakses jaringan semantik dengan benar. Tidak mengherankan, defisit dalam kefasihan verbal dikaitkan dengan fungsi interpersonal yang buruk dan fungsi komunitas (Bhandari A et al., 2016).

Pembelajaran yang buruk dan retensi informasi verbal adalah ciri gangguan kognitif pada skizofrenia. Seiring dengan defisit fungsi eksekutif, gangguan kemampuan untuk menyandikan dan menyimpan informasi yang disajikan secara lisan adalah salah satu temuan paling konsisten di seluruh studi penelitian. Defisit ini cenderung lebih parah daripada domain kemampuan kognitif lainnya. Seperti banyak penyakit

neuropsikiatri lainnya (dan penuaan normal), dan berbeda dari kondisi demensia, pola defisit pada skizofrenia cenderung menurunkan tingkat pembelajaran selama beberapa percobaan paparan dan ingatan yang buruk dari informasi yang dipelajari, sementara pengkodean informasi tampaknya terhindar seperti yang dibuktikan dengan pengenalan utuh dari rangsangan target dari distraktor. Namun, beberapa pasien dengan perjalanan penyakit kronis dan gangguan fungsional substansial memang menunjukkan defisit dalam pengenalan memori bersama dengan pola global gangguan kognitif yang mendalam dan keterampilan fungsional yang memburuk. Kinerja memori verbal memprediksi keberhasilan dalam berbagai bentuk terapi verbal dan dikaitkan dengan keberhasilan sosial, adaptif, dan pekerjaan (Bhandari A et al., 2016).

Fungsi eksekutif mencakup berbagai proses kognitif yang pada akhirnya menghasilkan perilaku yang bertujuan dan diarahkan pada tujuan. Studi menggunakan instrumen neuropsikologi formal telah menemukan bahwa banyak pasien skizofrenia mengalami kesulitan dengan sebagian besar atau semua proses komponen ini. Misalnya, pasien memiliki waktu yang sulit untuk membentuk kerangka kerja konseptual untuk memahami rangsangan yang ambigu. Jika suatu konsep dipahami, pasien skizofrenia mengalami kesulitan beradaptasi dengan perubahan lingkungan yang memerlukan respons perilaku yang berbeda. Kecenderungan ke arah pemikiran yang tidak fleksibel ini ditemukan dalam sejumlah penelitian dan sangat berhubungan dengan kesulitan

pekerjaan. Komponen lain dari fungsi eksekutif yang sering ditemukan terganggu pada skizofrenia adalah fungsi perencanaan. Mungkin karena mereka mencakup begitu banyak proses sub-komponen, tugas-tugas yang berfungsi eksekutif secara konsisten di antara prediktor terbaik dari kinerja fungsional. Fungsi perawatan diri, sosial, interpersonal, komunitas, dan pekerjaan semuanya terkait dengan fungsi eksekutif pada skizofrenia. Yang penting, fungsi eksekutif juga dikaitkan dengan keberhasilan pengobatan. Gangguan dalam domain ini dikaitkan dengan kurangnya keterlibatan dalam terapi, kepatuhan pengobatan, dan masa tinggal di rumah sakit yang lebih lama (Bhandari A et al., 2016).

Disregulasi jalur IL-17 pada skizofrenia telah disarankan (Subbanna et al., 2018). Penelitian menunjukkan hasil konsentrasi serum IL-17 yang lebih rendah pada pasien yang bebas obat dengan episode pertama psikosis (Borovcanin et al., 2012). Ada juga bukti aktivasi sel Th17 pada pasien dengan skizofrenia episode pertama (Ding M et al., 2014). Untuk menjawab perbedaan penelitian sebelumnya, sebuah penelitian melihat hubungan IL-17 dengan peradangan sistemik dan fungsi kognitif serta menganalisis persentase limfosit penghasil IL-17 dalam darah tepi pasien skizofrenia stabil telah dilakukan. Penelitian ini menunjukkan bahwa korelasi positif moderat antara IL-17 sistemik dan IL-6, TNF- α dan sST2. Penelitian ini juga menunjukkan korelasi positif antara kadar serum IL-17 dan skor MoCA-Ina pada pasien yang diperiksa dan menunjukkan dampak sedang pada fungsi kognitif global, pengaruh kuat pada fungsi

visuospasial, eksekutif, fungsi bahasa dan ingatan yang tertunda. Penelitian ini mengungkapkan untuk pertama kalinya keterlibatan respon imun bawaan tipe 17, didapatkan bahwa sitokin proinflamasi IL-17 mendominasi sitokain anti-inflamasi IL-10 dalam darah perifer pasien skizofrenia remisi. Selain itu, dominasi IL-17 memfasilitasi perkembangan peradangan, dimanifestasikan oleh korelasi positif IL-17 sistemik dan mediator proinflamasi IL-6, TNF- α dan sST2. Data yang disajikan menunjukkan bahwa IL-17 dapat ditargetkan secara terapeutik untuk mempertahankan potensi kognitif, tetapi tindakan ini harus seimbang karena perubahan ini juga dapat dikaitkan dengan manifestasi gejala psikotik atau perilaku agresif (Borovcanin et al., 2020).

2.4 Skizofrenia Dengan Terapi Risperidone

Risperidone adalah antipsikotik atipikal novel pertama. Risperidone diperkenalkan ke pasar pada awal 1990-an, dua puluh tahun setelah pengenalan clozapine. Risperidone adalah turunan benzisoksazol (Chien et al., 2013; Stepnicki P et al., 2018). Risperidone bekerja sebagai antagonis poten pada serotonin (terutama 5-HT) dan dopamin D2. Afinitasnya terhadap reseptor α 1 dan α 2 juga tinggi tetapi terhadap adrenergik atau muskarinik afinitasnya lebih rendah. Baik risperidone maupun metabolitnya, memperlihatkan afinitas yang tinggi pada reseptor 5-HT 2A pada jaringan otak tikus (Kusumawardani AAA et al., 2011; Eggers A; 2013). Afinitas risperidone dan 9-hidroksirisperidon terhadap

dopamin D4 dan D2 sama kuatnya bila dibandingkan dengan clozapin dan haloperidol. Tidak ada afinitas risperidone terhadap reseptor asetilkolin muskarinik sedangkan terhadap histaminergik H₁, derajat afinitasnya adalah sedang. Afinitas risperidone terhadap reseptor α_2 adrenergik relatif lebih tinggi tetapi terhadap reseptor α_1 adrenergik adalah sebanding dengan clorpromazine dan 5-10 kali lebih kuat bila dibandingkan dengan clozapin. Penelitian yang menggunakan PET menunjukkan bahwa 5-HT₂ sesuai dengan yang dibutuhkan untuk memberikan efek terapeutik (Kusumawardani AAA et al., 2011; Eggers A; 2013).

Sediaan preparat oral risperidone tersedia dalam dua bentuk yaitu tablet dan cairan. Dosis awal yang dianjurkan adalah 2 mg/hari dan besoknya dapat dinaikkan menjadi 4 mg/hari. Sebagian besar pasien skizofrenia membutuhkan 4-6 mg/hari. Perbaikan dengan risperidone terlihat dalam delapan minggu pertama. Apabila respon risperidone tidak adekuat, dianjurkan untuk menaikkan dosis hingga 8 mg/hari. Risperidone bisa diberikan sekali sehari dan efektivitasnya sama dengan pemberian dua kali per hari. (Kusumawardani AAA et al., 2011; Eggers A; 2013).

Terapi antipsikotik sangat diperlukan dalam pengobatan skizofrenia. Namun, ada sifat fenotipik yang terkait dengan respons obat seperti berespon, respon terlambat atau resisten terhadap pasien berpotensi menjadi endofenotipe yang terkait dengan penyimpangan profil sitokin. Penyebaran dan/atau diferensiasi monosit, sel T dan sel B dapat dimodulasi oleh pengobatan antipsikotik serta oleh ekspresi gen sitokin

dan reseptor sitokin (Chen M et al., 2013). Pengobatan antipsikotik telah dilaporkan menurunkan kadar IL-4, IL-6, IL-17, dan IL-27 pada pasien episode pertama psikosis (Borovcanin M et al., 2013). Penelitian lain menunjukkan IL-17 dan IL-23 tampaknya merupakan penanda sifat yang tidak berubah setelah 1 bulan pengobatan dengan antipsikotik tipikal atau atipikal atau kombinasinya dibandingkan dengan kadar dasar (Capuzzi E et al., 2017). Menilai efek risperidone selama 10 minggu telah menunjukkan hasil yang sama (Noto C et al., 2014). Menariknya, satu penelitian menemukan bahwa pengobatan 4 minggu dengan risperidone menurunkan jumlah sel Th17 sementara itu tidak memiliki efek signifikan pada tingkat IL-17 (Ding M et al., 2014).

Baru-baru ini dilaporkan bahwa antipsikotik atipikal memiliki efek anti-inflamasi pada model hewan yang mengalami inflamasi terbatas pada kadar sitokin serum (Sugino et al., 2009). Efek anti-inflamasi lain dari antipsikotik atipikal dikaitkan dengan penekanan aktivasi mikroglia yang diinduksi oleh sitokin atau kemokin dalam studi *in vitro* (Qian et al., 2008; Hou et al., 2006) atau penurunan kadar sitokin yang diinduksi oleh stimulus inflamasi (Sugino et al., 2009). Selain itu, efek penyeimbang clozapine pada sitokin anti-inflamasi, berdasarkan efek IL-10, penurunan produksi IL-1, IL-6 dan TNF- α *in vitro* dan *in vivo* telah dilaporkan (Robertson et al., 2006). Risperidon memiliki efek anti-inflamasi sistemik dan sentral pada dosis tunggal dalam model peradangan saraf *in vivo* (Karina S. MacDowell et al., 2011). Pasien skizofrenia menunjukkan

aktivasi faktor inflamasi kunci NF-kB yang mungkin memainkan peran penting dalam penyakit melalui interaksinya dengan sitokin pro-inflamasi (Martinez Gras et al., 2011).

Risperidone dapat meningkatkan fungsi kognitif setelah pemberian 4 sampai 16 minggu (Desai et al., 2015). Efek pro-kognitif risperidone dan *second generation antipsychotic* lainnya terkait dengan afinitasnya yang tinggi terhadap reseptor 5-HT₂ dan blokadenya mencapai efek antipsikotik atipikal. Selain itu, afinitas rendah terhadap reseptor muskarinik kolinergik yang dimiliki risperidone diduga berkontribusi terhadap efek samping antikolinergik dan penghambatan fungsi kognitif yang rendah (Vicki L Ellingrod et al., 2002)

2.5 Skizofrenia Dengan Terapi Vokasional

Terapi vokasional merupakan suatu proses rehabilitasi secara berkesinambungan dan terkoordinasi melaksanakan suatu rangkaian kegiatan berupa bimbingan vokasional (*vocational guidance*), latihan kerja (*vocational training*), dan penempatan selektif (*selective placement*) yang diadakan agar pasien disabilitas memperoleh kepastian dan mendapatkan pekerjaan yang layak (Lexen A et al., 2016; Lysaker PH et al., 2008). Pendekatan tradisional untuk terapi vokasional adalah menggunakan suatu pendekatan “*train-place*” (dimana pasien terlibat dalam persiapan *ekstensif* sebelum mendapatkan pekerjaan yang kompetitif, seperti konseling pendidikan kerja, pelatihan ketrampilan, partisipasi dalam

kelompok pekerjaan, atau *sheltered work*). Dua model terapi vokasional muncul dalam beberapa tahun terakhir adalah program pelatihan prevokasional dan program dukungan kerja (Lexen A et al., 2016; Lysaker PH et al., 2008).

Terapi vokasional pada pasien skizofrenia terbukti efektif dalam meningkatkan fungsi kognitif. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terapi vokasional secara signifikan meningkatkan kinerja pasien dalam attention, koordinasi visual motorik, perencanaan, kecepatan psikomotor, pergeseran set dan fleksibilitas kognitif setelah mendapatkan keterampilan menjilid buku selama 6 bulan yang dipadukan dengan terapi perilaku tekun ekonomi (Kumura et al., 2016). Penelitian lain menunjukkan terapi vokasional pada pasien skizofrenia berbasis virtual realita (sebagai pegawai toserba dan pegawai supermarket) berulang kali per minggu selama 8 minggu (2 bulan) dapat meningkatkan fungsi psikososial umum dan memori serta berpotensi mempengaruhi kinerja kejuruan dunia nyata (Kyung BS et al., 2016). Hasil yang sama juga diperlihatkan bahwa terapi vokasional berupa pelatihan *Galvanic Skin Response* (GSR) selama 3 bulan dapat meningkatkan fungsi sosial dan kognitif (peningkatan konsentrasi dan perhatian) (Lexen A et al., 2015).

Terapi vokasional pada pasien skizofrenia memiliki ruang lingkup yang hampir sama dengan pelaksanaan pendidikan/terapi vokasional pada orang disabilitas fisik namun pelaksanaannya di sesuaikan dengan kemampuan yang dimiliki oleh pasien skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa.

Selain itu, perbedaan juga terjadi pada waktu pelaksanaan. Di mana waktu pelaksanaan terapi vokasional pada pasien skizofrenia ini mengikuti durasi perawatan yang ada di rumah sakit bahkan hingga pulang ke rumah selama pasien dan keluarga masih bersedia. Terapi vokasional yang dilakukan disesuaikan dengan jenis terapi vokasional yang tersedia di Ruang Rehabilitasi Sosial RSKD Dadi :

1. Tata busana (merajut)
2. Perkebunan (menanam tanaman hidroponik)
3. Jahit menjahit (membuat masker)
4. Tata boga (membuat kue)
5. Membuat telur asin
6. Pertukangan (membuat kursi dan meja kayu)

Pelaksanaan terapi vokasional dilakukan selama 16 sesi dimana masing-masing sesi dilaksanakan selama 2 jam. Tiap minggu dilakukan 2 sesi sehingga total minggu 8. 16 sesi ini pelaksanaannya terbagi ke dalam beberapa kegiatan antara lain :

- a. Pengenalan keterampilan yang akan diikuti oleh pasien meliputi pengenalan keterampilan, pengenalan fungsi dan tujuan keterampilan serta pengenalan cara penggunaan alat dan bahan. Pengenalan dilakukan selama 1 sesi yaitu sesi pertama.
- b. Proses mempersiapkan alat dan bahan secara mandiri dan ikuti praktek pelaksanaan keterampilan sesuai dengan minat model terapi vokasional yang di pilih. Proses ini dilakukan selama 15 sesi.

c. Sesi evaluasi dilakukan sebanyak 2 sesi yaitu pertengahan pelaksanaan terapi vokasional dan diakhir terapi vokasional (sesi 8 dan sesi 16). Evaluasi dilakukan meliputi evaluasi mengenai kemampuan praktek dan kemampuan penguasaan materi pasien terhadap keterampilan yang dipilih serta motivasi pasien selama mengikuti terapi vokasional (terlampir di modul).

2.6 Montreal Cognitive Assessment-versi Indonesia (MoCA-Ina)

Montreal Cognitive Assessment-versi Indonesia (MoCA-Ina) mulai dikembangkan awal tahun 2000. Tes MoCA-Ina dapat menilai fungsi berbagai domain kognitif dalam waktu sekitar 10 menit. MoCA-Ina terdiri dari 7 domain kognitif meliputi : fungsi eksekutif, kemampuan visuospasial, atensi dan konsentrasi, memori, bahasa, konsep berfikir, kalkulasi, dan orientasi. MoCA-Ina tes pertama kali dikembangkan di institusi klinik Quebec Kanada, tahun 2000 oleh Nasreddine Ziad S, MD, dibimbing oleh guru besar dari UCLA, Jeffrey Cummings. MoCA-Ina dibuat berdasarkan gangguan domain yang sering dijumpai pada MCI. Versi awal mencakup 10 domain kognitif. Lima tahun pertama setelah digunakan, diubah menjadi 8 domain kognitif yakni visuospasial/eksekutif, penamaan, memori, memori tertunda, atensi, bahasa, abstraksi, dan orientasi. Skor tertinggi adalah 30 poin, sementara skor 26 ke atas dianggap normal. Cut-off point MoCA-Ina berdasarkan berbagai studi di luar negeri adalah 26 (Husein N et al., 2010).

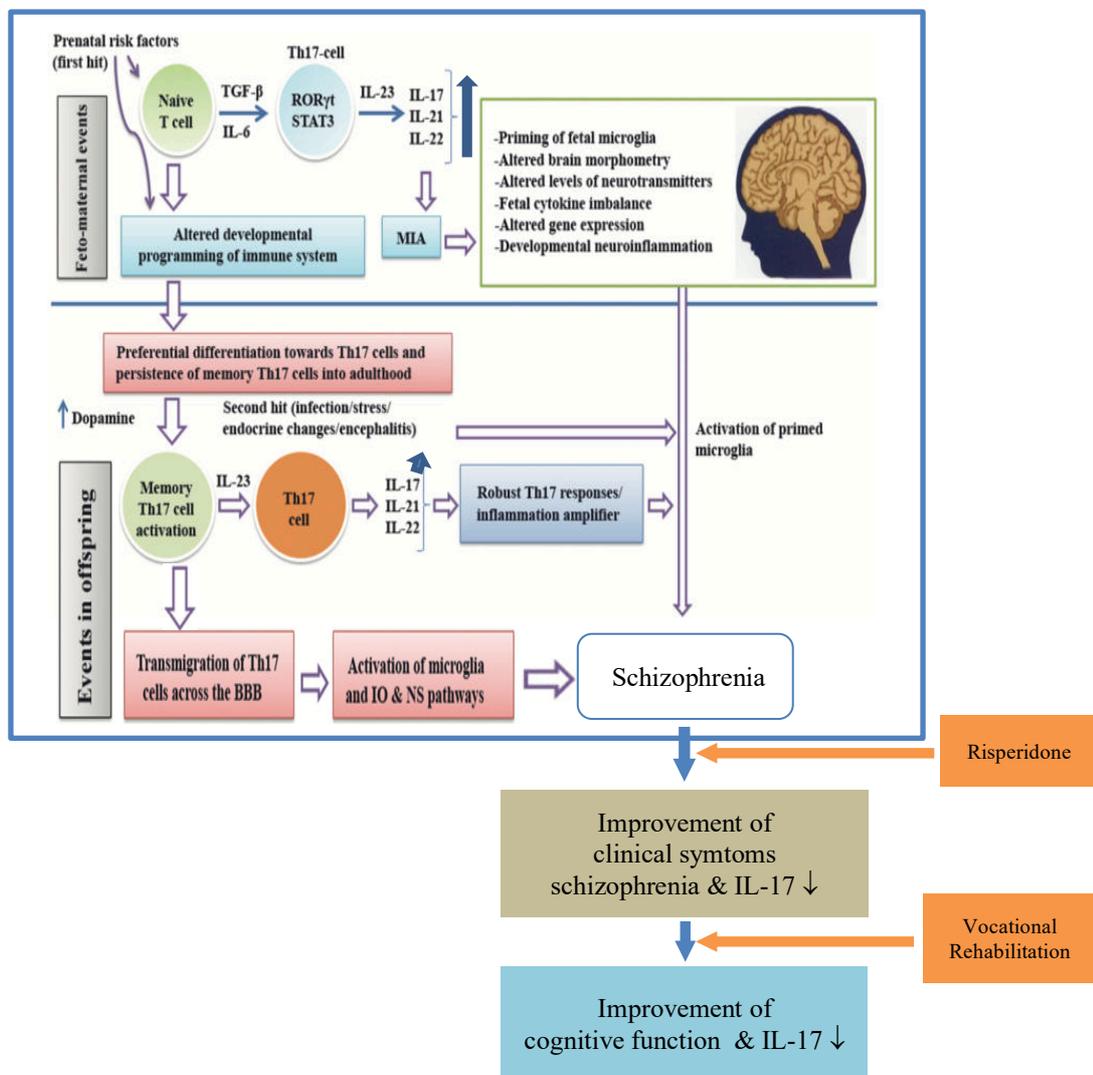
Validasi tes MoCA-Ina di Indonesia dilakukan dengan menggunakan konsep WHO yang terdiri atas 7 langkah. Dari hasil penelitian ini didapatkan nilai kappa total antara 2 orang dokter (inter rater) adalah 0,820. Sedangkan pada tiap-tiap ranah sebagai berikut : visuospasial/eksekutif 0,817, penamaan (naming) 0,985, dan atensi 0,969. Sementara untuk ranah bahasa 0,990, abstraksi 0,957, memori 0,984, dan orientasi adalah 1,00 (Husein N et al., 2010). Penelitian menggunakan MoCA-Ina sebagai alat ukur pada pasien skizofrenia sudah banyak dilakukan. Salah satunya penelitian oleh Huzaipah, 2021 yang melihat gejala negatif dan gejala lain pasien skizofrenia laki-laki dengan menggunakan skor MoCA-Ina dan skor PSP. Hasilnya cukup signifikan untuk skor MoCA-Ina (Huzaipah, 2021).

BAB III

KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP

3.1 KERANGKA TEORI

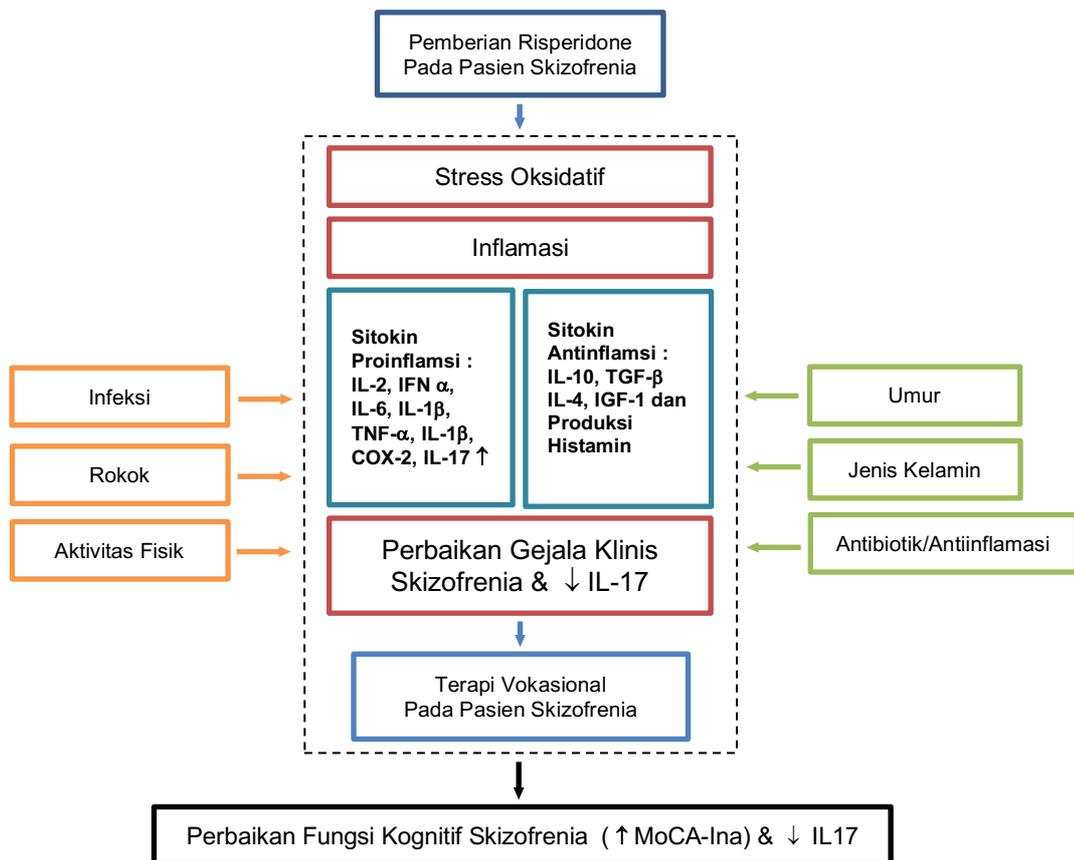
Berdasarkan teori yang telah dipaparkan dan ditelaah dari berbagai sumber, maka kerangka teori yang berhubungan dengan penelitian ini dapat dijabarkan pada skema berikut :



Skema 1 Kerangka Teori

3.2 KERANGKA KONSEP

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



Keterangan :

- : Variabel Perancu
- : Variabel Bebas
- : Variabel Kendali
- : Variabel Tergantung
- : Variabel Antara

Skema 2 Kerangka Konsep