

**TESIS**

**PENGARUH LATIHAN OLAHRAGA TERHADAP PERBAIKAN FUNGSI  
KOGNITIF DAN KADAR *BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR*  
PASIEEN SKIZOFRENIA YANG MENDAPATKAN TERAPI RISPERIDON**

**Disusun dan Diajukan Oleh**

**AHMAD RAIS DAHYAR**

**C065182001**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1  
PROGRAM STUDI SPESIALIS KEDOKTERAN JIWA  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

**PENGARUH LATIHAN OLAHRAGA TERHADAP PERBAIKAN FUNGSI  
KOGNITIF DAN KADAR *BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR*  
PASIEN SKIZOFRENIA YANG MENDAPATKAN TERAPI RISPERIDON**

**KARYA AKHIR**

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis

**Program Studi  
Spesialis Kedokteran Jiwa**

Disusun dan Diajukan oleh :

**AHMAD RAIS DAHYAR**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1  
PROGRAM STUDI SPESIALIS KEDOKTERAN JIWA  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

**LEMBAR PENGESAHAN**

**PENGARUH LATIHAN OLAHRAGA TERHADAP PERBAIKAN FUNGSI KOGNITIF DAN KADAR *BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR* PASIEN SKIZOFRENIA YANG MENDAPATKAN TERAPI RISPERIDON**

*The Effects of Physical Exercise on the improvement of Cognitive Function and Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Patients with Schizophrenia Receiving Risperidone*

Disusun dan diajukan oleh:

**AHMAD RAIS DAHYAR**

C065182001

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 5 Januari 2023

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing Utama,

dr. Erlin Limas, Sp.KJ, Ph.D  
NIP. 19771117 200912 2 002

Pembimbing Pendamping

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

Ketua Program Studi

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



Prof. Dr. dr. Haerul Rasyid, Sp.PD.K-GH, Sp.GK, FINASIM  
NIP. 1996030 199603 2 001

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Ahmad Rais Dahyar  
NIM : C065182001  
Program Studi : Spesialis Kedokteran Jiwa

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis yang saya susun berjudul "Pengaruh Latihan Olahraga Terhadap Perbaikan Fungsi Kognitif dan Kadar *Brain-Derived Neurotrophic Factor* Pasien Skizofrenia Yang Mendapatkan Terapi Risperidon" 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, 3 Januari 2023

Yang Menyatakan,

  
Ahmad Rais Dahyar

## 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 Latihan Olahraga Terhadap Perbaikan Fungsi Kognitif dan Kadar *Brain-Derived Neurotrophic Factor* Pasien Skizofrenia Yang Mendapatkan Terapi Risperidon" 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. AM Takdir Musbah, 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 **Dr. dr. Sonny T Lisal, Sp.KJ** dan Sekretaris 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 Anggota Komisi Penasehat penulis **Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ** atas arahan dan bimbingannya selama proses pendidikan serta Sekretaris Program Studi Spesialis Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sekaligus sebagai Ketua Komisi Penasehat penulis, **dr. Erlyn Limoa, Sp.KJ, Ph.D** atas arahan dan bimbingannya selama proses pendidikan serta kesediaannya menjadi penguji tesis ini.
6. **Dr. dr. Arifin Seweng, MPH** sebagai Pembimbing Metodologi Penelitian dan **Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes** serta **dr, Kristian Liaury, Ph.D, Sp.KJ** sebagai Penguji yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga tanpa kenal lelah memberikan bimbingan kepada penulis dalam proses penyusunan tesis ini.
7. **Prof. dr. A. Jayalangkara Tantra, Ph.D, Sp.KJ (K)** sebagai penasehat akademik penulis serta pribadi yang rendah hati yang telah mengizinkan

penulis melanjutkan pendidikan spesialis melalui rekomendasinya saat awal mengikuti seleksi.

8. 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.
9. 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** dan **dr. Irma Santy, Sp.KJ** sebagai pembimbing laporan kasus akhir yang juga 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.
10. Kedua orang tua penulis Ayahanda **Prof. Dr. Ir. H. Dahyar Daraba, M.Si**, Ibunda **Dra. Hj. Rosmiaty Narang, M.Pd** atas kasih sayang, dukungan, dan terutama doa yang senantiasa diberikan sehingga penulis bisa melewati masa pendidikan ini. Istri tercinta **Ismi Irfiyanti Fachruddin, S.Gz, M.Gizi** beserta anak-anakku tersayang **Muhammad**

**Rafasya Al Rais** dan **Rafaniah Almira Al Rais** atas cinta dan kesabaran selama penulis menjalani proses pendidikan. Saudara-saudari tercinta **Muhammad Dasysyara Dahyar, SE** dan **dr. Nurul Damiaty Dahyar** atas semangat yang selalu diberikan.

11. Teman-teman terdekat **dr. Aulya Fadillah Lompi, dr. Masitah, dr. Musfiqoh Tusholehah** yang bersama-sama selama pendidikan dalam keadaan suka maupun duka dengan rasa persaudaran, saling membantu dan saling memberikan semangat.
12. Senior-senior terbaik sekaligus sudah saya anggap sebagai kakak sendiri yang telah lulus terlebih dahulu: **dr. Lilik Haryani, Sp.KJ, dr. Rahmawati Nurindah, Sp.KJ, dr. Musta'ina dan dr. Sri Purwatiningsih, Sp.KJ**. Terima kasih atas pengertian, dukungan dan semangatnya selama bersama menjalani pendidikan, terkhusus saat penulis dalam keadaan terpuruk.
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 serta Perawat Instalasi Rehabilitasi Psikososial, Bangsal Nyiur, Sawit dan Kenari** 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, 3 Januari 2023

Ahmad Rais Dahyar

## BIODATA PENULIS

- Nama Lengkap : dr. Ahmad Rais Dahyar
- Tempat, tanggal lahir : Makassar, 11 November 1991
- Jenis Kelamin : Laki-laki
- NIK : 7306081111910022
- NIP : -
- Status Pernikahan : Menikah
- Agama : Islam
- Hobi : *Travelling, Running, badminton* dan Futsal
- Alamat : Jl. Sultan Hasanuddin, Kompleks Graha Satelit A/41, Gowa, 92115, Sulawesi Selatan.
- No. HP : 081356043851
- Email : [ahmad.rais11@gmail.com](mailto:ahmad.rais11@gmail.com)

### A. Riwayat Pendidikan

- SDN 1 Sungguminasa – Gowa (1997 - 2003)
- SMP Negeri 1 Sungguminasa – Gowa (2003 - 2006)
- SMA Negeri 1 – Makassar (2006 - 2009)
- Fakultas Kedokteran Unhas Makassar (2009 - 2015)
- Program Pendidikan Dokter Spesialis I (Januari 2019 - sekarang)
- Prodi Psikiatri, FK UNHAS

### B. Riwayat Pekerjaan

- Dokter Intership, RST Tingkat IV Samarinda dan PKM Lempake Samarinda (2016 – 2017)

- Dokter Umum, Klinik Pratama Fauziah Makassar (2017 – 2018)
- Dokter Umum, Rumah Sakit Wisata UIT (2017 – 2018)

### **C. Makalah pada Seminar / Konferensi Ilmiah Nasional**

1. Gambaran Tingkat Kecemasan dan Stres Terkait COVID-19 Pada Tenaga Kesehatan RSUD Anuntaloko Parigi Pasca-Vaksinasi (Juara 1 E-Poster pada Pertemuan Ilmiah Tahunan VI PDSKJI Sumatera Utara, Medan, 12 – 14 Agustus 2021).
2. Efektivitas Pemberian Terapi Adjuvan Asam Folat Terhadap Perbaikan Skor PANSS Pasien Skizofrenia Di RSKD Provinsi Sulawesi Selatan. (Pertemuan Ilmiah Tahunan VII PDSKJI Sumatera Utara, Medan, 05 – 07 Agustus 2022).
3. Pengaruh Latihan Olahraga Terhadap Perbaikan Fungsi Kognitif dan Kadar *Brain-Derived Neurotrophic Factor* Pasien Skizofrenia Yang Mendapatkan Terapi Risperidon. (Karya Akhir Pada PPDS-1).

## ABSTRAK

**Judul:** Pengaruh Latihan Olahraga Terhadap Perbaikan Fungsi Kognitif dan Kadar *Brain-Derived Neurotrophic Factor* Pasien Skizofrenia Yang Mendapatkan Terapi Risperidon (dibimbing oleh Eryln Limoa, Saidah Syamsuddin dan Arifin Seweng).

**Latar Belakang:** Fungsi kognitif merupakan salah satu prediktor prognostik skizofrenia yang berkaitan erat dengan kualitas hidup. Gangguan kognitif secara signifikan akan mempengaruhi kemampuan pasien untuk bekerja, mengejar pendidikan dan bersosialisasi. Sampai saat ini, terapi farmakologi merupakan modalitas terapi utama yang diberikan pada pasien skizofrenia namun belum memberikan hasil yang memuaskan dalam perbaikan kognitif. Oleh karena itu diperlukan tatalaksana secara komprehensif dengan memadukan terapi farmakologis dan non-farmakologis dalam memaksimalkan kualitas hidup penderita skizofrenia. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa latihan olahraga meningkatkan kadar laktat serum dan berkontribusi pada peningkatan ekspresi dan sintesis *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF). Peningkatan kadar BDNF menginduksi neuroplastisitas sehingga meningkatkan aktivitas dopamin di korteks prefrontal yang berkorelasi dengan peningkatan kognitif. Kombinasi Risperidon dengan latihan olahraga diasumsikan dapat meningkatkan fungsi kognitif tersebut di atas dan dikaitkan dengan peningkatan level

(BDNF), penanda fungsi kognitif pada skizofrenia.

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh latihan olahraga terhadap perbaikan fungsi kognitif dan kadar BDNF pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi risperidon.

**Metode:** Penelitian quasi ekperimental pra dan pasca tes dengan pemilihan kelompok acak. Jumlah subyek adalah 40 pasien skizofrenia yang terbagi rata dalam 2 kelompok yaitu kelompok perlakuan yang mendapatkan terapi kombinasi risperidon 4 mg/hari dan latihan olahraga 10 minggu serta kelompok kontrol sakit yang hanya mendapatkan risperidon 4 mg/hari. Pengukuran menggunakan SCoRS v BI untuk fungsi kognitif dan kadar BDNF. Uji perbandingan dan korelasi dilakukan antara grup.

**Hasil:** Terjadi perbaikan fungsi kognitif secara signifikan pada kedua kelompok terapi ( $p < 0.01$ ). Namun pada kadar BDNF kelompok perlakuan yang mendapatkan kombinasi risperidon 4 mg/hari dan latihan olahraga 10 minggu hasilnya lebih signifikan ( $p < 0.00$ ) dibanding kelompok kontrol yang hanya mendapatkan terapi risperidon.

**Kesimpulan:** Latihan olahraga selama 10 minggu yang disertai terapi risperidon 4 mg/hari dapat memperbaiki fungsi kognitif pada pasien skizofrenia. Latihan olahraga selama 10 minggu yang disertai terapi

risperidon juga meningkatkan kadar BDNF. Terdapat hubungan antara perbaikan fungsi kognitif pasien skizofrenia dengan peningkatan kadar BDNF yang dialami.

**Kata Kunci:** Skizofrenia, latihan olahraga, fungsi kognitif, BDNF dan risperidon.

## **ABSTRACT**

**Title:** Effect of Physical Exercise on the Improvement of Cognitive Function and Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Schizophrenic Patients Receiving Risperidone (Supervised by Eryn Limoa, Saidah Syamsuddin and Arifin Seweng)

**Background:** Cognitive function is one of the prognostic predictors of schizophrenia and is closely related to the quality of life. The cognitive impairment will significantly affect the patient's ability to work, pursue education and socialize. To date, pharmacological therapy is the primary therapeutic modality given to schizophrenic patients but has not given satisfactory results in cognitive improvement. Therefore, optimizing treatment by combining pharmacological and non-pharmacological therapy is warranted. Several studies showed that physical exercise increases serum lactate levels and contributes to the increased expression and synthesis of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). Increased BDNF levels induce neuroplasticity thus improving dopamine activity in the prefrontal cortex which is correlated with cognitive improvement. Risperidone combined with Physical Exercise is assumed to improve the aforementioned cognitive function and is associated with increased levels of (BDNF), a cognitive function marker in schizophrenia.

**Purpose:** This study aimed to determine the effect of physical exercise on improving cognitive function and BDNF levels in schizophrenic patients receiving risperidone.

**Methods:** Forty (40) schizophrenic inpatients were divided into two groups, the treatment group, and the control group. Both groups received Risperidone 4 mg twice daily, and only the intervention group was given physical exercise for ten weeks. Cognitive function was assessed using SCoRS v BI at the baseline, the fifth, and the tenth weeks. The BDNF level was measured at the baseline and the tenth weeks. The difference in means between the group was assessed using the Mann-Whitney test.

**Results:** There was a significant improvement in cognitive function in both treatment groups ( $p < 0.01$ ). However, in the BDNF levels in the treatment group that received a combination of 4 mg/day of risperidone and physical exercise for 10 weeks, the results were more significant ( $p < 0.00$ ) than in the control group.

**Conclusion:** Physical exercise for 10 weeks accompanied by risperidone therapy of 4 mg/day can improve cognitive function and BDNF levels in schizophrenic patients. There is a relationship between the improvement in cognitive function of schizophrenic patients and the increased levels of BDNF they experience.



**Keywords:** schizophrenia, physical exercise, cognitive function, BDNF, and risperidone.

## DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN .....	<b>Error! Bookmark not defined.i</b>
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR .....	ii
KATA PENGANTAR .....	iv
BIODATA PENULIS.....	ix
ABSTRAK.....	xi
DAFTAR ISI.....	xvii
DAFTAR GAMBAR.....	xxi
DAFTAR TABEL.....	xxii
DAFTAR BAGAN.....	xxiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xxv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus .....	4
1.4 Hipotesis Penelitian .....	5
1.5 Manfaat Penelitian.....	5
1.5.1 Manfaat Praktis .....	5
1.5.2 Manfaat Teoritis .....	6
1.5.3 Manfaat Metodologik.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	7
2.1 Skizofrenia .....	7
2.1.1 Defenisi Skizofrenia.....	7
2.1.2 Aspek Neurobiologi Skizofrenia.....	8
2.1.2.1 Hipotesis Dopaminergik .....	8
2.1.2.2 Hipotesis Glutamatergik .....	11
2.1.2.3 Hipotesis Serotonergik.....	13
2.1.2.4 Hipotesis GABAergic .....	15
2.1.2.5 Hipotesis Reseptor Nikotinik.....	16

2.1.3 Gejala Klinis .....	17
2.1.3.1 Gejala Positif .....	17
2.1.3.2 Gejala Negatif .....	18
2.1.3.3 Gejala Afektif .....	19
2.1.3.4 Gejala Agresi.....	19
2.1.3.5 Gejala Kognisi .....	20
2.1.4 Diagnosis Skizofrenia.....	20
2.1.5 Fungsi Kognitif Skizofrenia.....	22
2.1.6 Penatalaksanaan Skizofrenia .....	27
2.2 Farmakoterapi Risperidon Pada Skizofrenia .....	32
2.2.1 Farmakokinetik Risperidon .....	32
2.2.2 Farmakodinamika Risperidon .....	33
2.2.3 Dosis dan Interaksi Risperidon Pada Skizofrenia .....	35
2.3 Latihan Olahraga ( <i>Practice/Exercise</i> ) .....	36
2.3.1 Definisi .....	36
2.3.2 Terapi Olahraga Pada Pasien Skizofrenia .....	37
2.3.3 Energi berdasarkan olahraga <i>Aerobic</i> dan <i>Anaerobic</i> .....	41
2.3.4 Metabolisme Laktat di Otak.....	43
2.3.5 Volume, Durasi dan Frekuensi Terapi Olahraga pada Pasien Skizofrenia.....	44
2.3.6 Tipe-tipe Olahraga Pada Pasien Skizofrenia.....	45
2.3.7 Efek Olahraga Pada Pasien Skizofrenia .....	48
2.3.7.1 Efek Aktivitas Fisik dan Olahraga Pada Orang Dengan Gangguan Mental .....	49
2.3.7.1.1 Efek Pada Kesehatan Fisik.....	49
2.3.7.1.2 Efek Pada Kesehatan Mental .....	51
2.3.7.1.2.1 Efek Struktural dan Neuroplastisitas.....	51
2.3.7.1.2.2 Kognitif.....	52
2.3.7.1.2.3 Gejala Klinis .....	54
2.3.7.1.2.4 Gejala Depresi.....	55
2.4 Tinjauan Umum <i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i> (BDNF).....	56
2.4.1 Hubungan BDNF, Olahraga dan Laktat.....	58
2.4.2 Hubungan BDNF, Olahraga dan Skizofrenia .....	62
2.5 <i>Schizophrenia Cognitive Rating Scale</i> versi Indonesia (SCoRS v BI).....	66
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP .....	68

3.1 Kerangka Teori.....	68
3.2 Kerangka Konsep.....	69
<b>BAB IV METODE PENELITIAN .....</b>	<b>70</b>
4.1 Desain Penelitian.....	70
4.2 Waktu dan Tempat Penelitian .....	70
4.2.1 Waktu Penelitian.....	70
4.2.2 Tempat Penelitian.....	70
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian .....	70
4.3.1 Populasi Penelitian.....	70
4.3.2 Sampel Penelitian.....	71
4.3.3 Perkiraan Besar Sampel.....	71
4.3.4 Cara Pengambilan Sampel .....	72
4.4 Jenis Data Dan Instrumen Penelitian.....	73
4.4.1 Jenis Data.....	73
4.4.2 Instrumen Penelitian.....	73
4.5 Manajemen Penelitian.....	74
4.5.1 Pengumpulan Data.....	74
4.5.1.1 Alokasi Subjek.....	74
4.5.1.2 Cara Kerja.....	74
4.5.2 Teknik Pengolahan Data .....	75
4.5.3 Penyajian Data.....	76
4.6 Etik Penelitian .....	76
4.7 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel.....	77
4.8 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif .....	77
4.8.1 Definisi Operasional .....	77
4.8.2 Kriteria Objektif .....	79
4.9 Alur Penelitian.....	80
<b>BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>81</b>
5.1 Hasil Penelitian.....	81
5.1.1 Deskripsi Subjek Penelitian.....	81
5.1.2 Perbandingan Fungsi Kognitif dan BDNF menurut Kelompok .....	84
5.1.3 Perbandingan Fungsi Kognitif dan BDNF menurut Waktu Pengukuran .....	87
5.1.4 Korelasi SCoRS v BI dan BDNF.....	90
5.1 Pembahasan .....	92
<b>BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>99</b>

6.1 Kesimpulan.....	99
6.2 Saran .....	99
DAFTAR PUSTAKA.....	101
Lampiran .....	106

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Lima jalur dopamin di otak .....	11
Gambar 2 Jalur Mesokortikal ke Dorsolateral Prefrontal Korteks .....	23
Gambar 3 <i>Training Zone</i> .....	43
Gambar 4 Patomekanisme Laktat di Otak .....	44
Gambar 5 Hubungan BDNF, Laktat dan Olahraga .....	61
Gambar 6 Perbandingan Fungsi Kognitif .....	86
Gambar 7 Perbandingan BDNF .....	87

## DAFTAR TABEL

Tabel 1 Gejala Positif Skizofrenia .....	18
Tabel 2 Gejala Negatif Skizofrenia .....	19
Tabel 3 Nilai yang ditetapkan untuk efek aktivitas fisik pada kualitas hidup dan kesejahteraan untuk berbagai usia dan skizofrenia .....	40
Tabel 4 Karakteristik Terapi Olahraga Pada Pasien Skizofrenia .....	45
Tabel 5 Efek Olahraga Pada Skizofrenia .....	54
Tabel 6 Karakteristik Demografis Subjek Penelitian .....	81
Tabel 7 Monitor Denyut Jantung Kelompok Perlakuan .....	82
Tabel 8 Perbandingan Fungsi Kognitif Menurut Kelompok .....	84
Tabel 9 Perbandingan BDNF Menurut Kelompok .....	85
Tabel 10 Perbandingan Fungsi Kognitif Menurut Waktu Pengukuran ...	87
Tabel 11 Perbandingan BDNF Awal dengan Akhir .....	88
Tabel 12 Korelasi SCoRS v BI dengan BDNF Setelah Perlakuan pada Semua Sampel .....	89
Tabel 13 Korelasi SCoRS v BI dengan BDNF Setelah Perlakuan menurut Kelompok .....	90

## DAFTAR BAGAN

Bagan 1 Kerangka Teori .....	62
Bagan 2 Kerangka Konsep .....	63
Bagan 3 Alur Penelitian .....	74



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Skala SCoRS v BI .....	104
Lampiran 2 Formulir <i>Informed Consent</i> .....	109
Lampiran 3 Skala PANSS-EC .....	110
Lampiran 4 Etik Penelitian .....	112
Lampiran 5 Surat Izin Penelitian Laboratorium RSP Lantai 6 .....	113
Lampiran 6 Dokumentasi Pelaksanaan Penelitian .....	114
Lampiran 7 Dokumentasi Persiapan Alat dan Bahan .....	115
Lampiran 8 Dokumentasi Pengerjaan Sampel .....	115
Lampiran 9 Dokumentasi Pembacaan Hasil .....	116

## DAFTAR SINGKATAN

WHO	<i>World Health Organization</i>
Risikesdas	Riset Kesehatan Dasar
RI	Republik Indonesia
Kemenkes	Kementerian Kesehatan
APG-2	Antipsikotik Generasi Kedua
BDNF	<i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>
D <sub>1/2</sub>	Reseptor Dopamin 1/2
5-HT	<i>5-hydroxytryptamine</i>
SSP	Sistem Saraf Pusat
PANSS	<i>Positive and Negative Syndrom Scale</i>
PANSS-EC	<i>Positive and Negative Syndrom Scale - Excited Component</i>
DSM-V	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition</i>
PPDGJ III	Pedoman Penggolongan dan Diagnosis Gangguan Jiwa Edisi ke-3
ScOrs v BI	<i>Schizophrenia Cognitive Rating Scale</i> versi Bahasa Indonesia
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
LSD	<i>Lysergic Acid Diethylamide</i>
DLPFC	Dorsolateral Prefrontal Cortex
VMPFC	Ventromedial Prefrontal Cortex
NMDA	N-methyl-D-aspartate

DRN	Dorsal Raphe Nucleus
ACC	<i>Anterior Cingulate Cortex</i>
GABA	<i>Gamma-aminobutyric Acid</i>
TrkB	<i>Tropomyosin receptor kinase B</i>
LTP	<i>Long Term Potentiation</i>
NADH	Nikotinamida Adenina Dinukleotida Hidrogen
VTA	Ventral Tegmentum Area
APG I/II	Antipsikotik Generasi I/II
ODS	Orang dengan Skizofrenia
CYP2D6	<i>Cytochrome P450 2D6</i>
cAMP	Adenosina Monofosfat Siklik
HCAR1	Reseptor Asam Hidrosikarboksilat
HIIT	<i>High Intensity Interval Training</i>
ATP	<i>Adenotriphospate</i>
VO2 Max	Volume Maksimal O2
mRNA	<i>Messenger Ribonukleat Acid</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
EPA	<i>European Psychiatric Association</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
$\alpha_{1/2}$	Reseptor Alfa Adrenergik 1/2
RSKD	Rumah Sakit Khusus Daerah
NAPZA	Narkotika, Psikotropika dan Zat Adiktif
DJM	Denyut Jantung Maksimum

DO	<i>Drop Out</i>
LCD	<i>Liquid Crystal Display</i>
N/A	<i>Non-Applicable</i>
SD	Sekolah Dasar
SD	Standar Deviasi
SMP	Sekolah Menengah Pertama
SMA	Sekolah Menengah Akhir

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Skizofrenia adalah gangguan mental berat yang memengaruhi cara seseorang berpikir, merasa, dan berperilaku (National Institute of Mental Health, 2022). Gejala skizofrenia dapat berbeda dari masing-masing pasien, tetapi umumnya terbagi dalam tiga kategori utama: positif, negatif, dan kognitif (National Alliance on Mental Illness, 2022; National Institute of Mental Health, 2022). Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), penderita Skizofrenia di seluruh dunia diperkirakan sudah mencapai sekitar 24 juta orang (World Health Organization, 2022). Sedangkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, prevalensi skizofrenia di Indonesia pada tahun 2013 sebesar 1,7% per mil meningkat menjadi 7% per mil pada tahun 2018. Provinsi Sulawesi Selatan menjadi provinsi dengan prevalensi skizofrenia keenam tertinggi di Indonesia, dimana pada tahun 2013 prevalensinya sekitar 1,8% per mil kemudian mengalami peningkatan menjadi 9% per mil pada tahun 2018 (Kemenkes RI, 2018).

Selain penurunan fungsi kognitif dari skizofrenia itu sendiri, penggunaan antipsikotik generasi pertama telah diketahui dapat menyebabkan timbulnya gejala negatif skizofrenia, oleh karena itu disarankan untuk menggunakan antipsikotik generasi kedua (APG-2) atau antipsikotik atipikal seperti Risperidon karena bekerja terhadap reseptor dopamin D2 dan reseptor 5-HT<sub>2A</sub> selain itu juga memiliki afinitas tinggi

terhadap reseptor alfa 1, alfa 2 adrenergik, baik untuk memperbaiki gejala positif, negatif serta fungsi kognitif (Labbate et al., 2009; Sinaga, 2007). Penanganan yang komprehensif pada penderita skizofrenia ialah penggabungan terapi farmakologi dan non farmakologi telah menunjukkan hasil yang lebih optimal bila dibandingkan hanya menggunakan pendekatan tunggal (Kusumawardhani A.A.A.A, Dharmono S, 2011).

Selain pengobatan farmakologis, terdapat pendekatan non farmakologi seperti terapi olahraga, yang telah diusulkan sebagai pilihan terapi adjuvant. Banyak penelitian telah menunjukkan efek positif dari olahraga dalam mengobati skizofrenia dan gangguan mental lainnya. Perbaikan ini termasuk penurunan gejala positif dan negatif, perbaikan fungsi kognitif dan peningkatan kualitas hidup. Penelitian telah menunjukkan bahwa olahraga menyebabkan peningkatan plastisitas hipokampus di otak pasien skizofrenia. Hal ini menunjukkan bahwa olahraga dapat digunakan sebagai bagian dari rencana perawatan yang bermanfaat bagi pasien skizofrenia (Girdler et al., 2019).

*Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) merupakan faktor pertumbuhan sekretorik (neurotrophin) yang mendorong proliferasi dan kelangsungan hidup neuron, plastisitas sinaptik dan *long term potentiation* pada sistem saraf pusat (SSP) (Di Carlo et al., 2020). Berhubung perannya yang sangat kompleks, BDNF telah banyak diteliti dan memegang peran kunci yang mendasari regulasi fungsi kognitif pada setiap individu. BDNF sudah diselidiki secara luas berdasarkan hipotesis perkembangan neuron

skizofrenia, berkaitan perannya dalam perkembangan dan fisiologi susunan saraf pusat (SSP) (Di Carlo et al., 2020; R. Nieto et al., 2013).

Penelitian mengenai pengaruh latihan olahraga terhadap fungsi kognitif pasien gangguan skizofrenia dan hubungannya dengan kadar BDNF belum pernah dilakukan di Indonesia, khususnya di Makassar. Adanya penemuan yang bermakna pada penelitian ini dapat memberikan informasi mengenai tatalaksana non-farmakologi yang baik pada pasien skizofrenia dan pada akhirnya akan memperbaiki prognosis gangguan. Di samping itu, pengaplikasian latihan olahraga sebagai modalitas terapi non-farmakologi cukup sederhana dan tidak membutuhkan biaya yang banyak. Atas dasar ini peneliti tertarik untuk melakukan penelitian ini.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah: Bagaimana pengaruh latihan olahraga terhadap perbaikan fungsi kognitif dan kadar BDNF pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi risperidon?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh latihan olahraga terhadap perbaikan fungsi kognitif dan kadar BDNF pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi risperidon.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur *Schizophrenia Cognitive Rating Scale* versi Indonesia (SCoRS v BI) pasien skizofrenia kelompok kontrol yang mendapatkan terapi risperidon pada awal penelitian, minggu ke-5 dan minggu ke-10 (sesi ke-30).
2. Mengukur *Schizophrenia Cognitive Rating Scale* versi Indonesia (SCoRS v BI) pasien skizofrenia kelompok perlakuan yang mendapatkan risperidon dan latihan olahraga pada awal penelitian dan minggu ke-10 (sesi ke 30).
3. Mengukur kadar BDNF Plasma pasien skizofrenia kelompok kontrol yang mendapatkan terapi risperidon pada awal penelitian dan minggu ke-10 (sesi ke-30).
4. Mengukur kadar BDNF Plasma pasien skizofrenia kelompok perlakuan yang mendapatkan risperidon dan latihan olahraga pada awal penelitian dan minggu ke-10 (sesi ke-30).
5. Membandingkan perubahan nilai skala SCoRS v BI pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada awal penelitian, minggu ke-5 dan minggu ke-10 (sesi ke-30).
6. Membandingkan perubahan kadar BDNF Plasma pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada awal penelitian dan minggu ke-10 (sesi ke-30).
7. Menentukan korelasi skor SCoRS v BI dan BDNF Plasma pasien skizofrenia yang mendapatkan risperidon dan latihan olahraga.



## **1.4 Hipotesis Penelitian**

1. Fungsi kognitif pasien skizofrenia yang diukur dengan SCoRS v BI lebih baik pada kelompok risperidon dan latihan olahraga dibandingkan kelompok pasien skizofrenia yang mendapatkan risperidon saja.
2. Kadar BDNF pasien skizofrenia yang mendapatkan risperidon dan latihan olahraga lebih tinggi dibandingkan pasien skizofrenia yang mendapatkan risperidon saja.
3. Perubahan skor SCoRS v BI setelah 10 minggu pada pasien skizofrenia yang mendapatkan risperidon dan latihan olahraga lebih rendah dibandingkan pasien skizofrenia yang mendapatkan risperidon saja.
4. Peningkatan kadar BDNF setelah 10 minggu pada pasien skizofrenia yang mendapatkan risperidon dan latihan olahraga lebih tinggi dibandingkan pasien skizofrenia yang mendapatkan risperidon saja.
5. Terdapat korelasi negatif yaitu skor SCoRS v BI lebih rendah sedangkan kadar BDNF plasma lebih tinggi pada pasien skizofrenia yang mendapatkan risperidon dan latihan olahraga.

## **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 latihan olahraga terhadap perbaikan fungsi kognitif dan kadar BDNF pasien skizofrenia.
2. Memberikan kontribusi ilmiah terutama dalam terapi adjuvant mengenai pengaruh latihan olahraga terhadap perbaikan fungsi kognitif dan kadar BDNF pasien skizofrenia.

### **1.5.3 Manfaat Metodologik**

Menjadi dasar penelitian lebih lanjut mengenai pemberian latihan olahraga pada pasien skizofrenia.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Skizofrenia**

##### **2.1.1 Defenisi Skizofrenia**

Skizofrenia berasal dari bahasa Jerman, yaitu “*schizo*” yang berarti perpecahan/split dan “*phrenos*” yang berarti pikiran. Pada skizofrenia terdapat suatu perpecahan pikiran, perilaku dan perasaan.(Sinaga, 2010) Skizofrenia merupakan suatu gangguan psikotik dengan penyebab yang belum diketahui dan ditandai dengan adanya gangguan pikiran, mood, serta tingkah laku. Gangguan pikiran ditunjukkan dengan penyimpangan dalam menilai realitas, kadang-kadang disertai waham dan halusinasi, disertai dengan kumpulan pikiran yang terpisah-pisah yang mengakibatkan gangguan dalam bicara. Gangguan tingkah laku ditandai dengan penarikan diri atau aktivitas yang aneh. Ini semua dikarakteristikkan sebagai simtom positif dan negatif. Meskipun bukan merupakan suatu gangguan kognitif, skizofrenia sering menyebabkan kerusakan fungsi kognitif (misalnya berpikir konkrit, gangguan dalam memproses informasi) (Benjamin J. Sadock, Virginia A. Sadock, 2015; Labbate et al., 2009).

Prevalensi skizofrenia di Indonesia setiap tahunnya semakin meningkat. 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. (Kemenkes RI, 2018)

Prevalensi penderita skizofrenia antara laki-laki dengan perempuan sama, tetapi kedua jenis kelamin tersebut menunjukkan perbedaan dalam onset dan perjalanan penyakit. Laki-laki mempunyai onset yang lebih awal daripada wanita. Usia puncak untuk onset laki-laki adalah 10 sampai 25 tahun, untuk wanita usia puncaknya 25 sampai 35 tahun. Onset skizofrenia sebelum usia 10 tahun atau sesudah 60 tahun adalah sangat jarang. Sembilan puluh persen pasien yang mendapat pengobatan skizofrenia berusia antara 15 sampai 55 tahun (Benjamin J. Sadock, Virginia A. Sadock, 2015).

## **2.1.2 Aspek Neurobiologi Skizofrenia**

### **2.1.2.1 Hipotesis Dopaminergik**

Hipotesis dopaminergik dari skizofrenia adalah dasar dari penyelidikan dan pengobatan skizofrenia. Versi pertama hipotesis ini menekankan peran kelebihan dopamin tetapi dikembangkan menjadi ide yang menghubungkan hipodopaminergia prefrontal dan hiperdopaminergia striatal dan kemudian dengan hipotesis saat ini (Howes & Kapur, 2009)

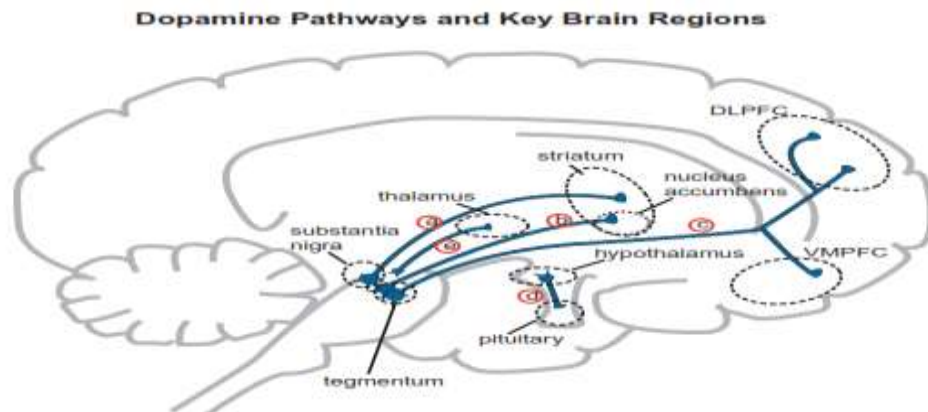
Hipotesis dopaminergik skizofrenia diajukan pertama kali pada 1960-an ketika chlorpromazin diperkenalkan sebagai antipsikotik pertama dan terbukti dapat mengobati gejala positif penyakit. Selanjutnya, penemuan bahwa amfetamin menghasilkan psikosis adalah bukti lain peran dopamin berlebihan pada skizofrenia (Stępnicki et al., 2018). Dengan demikian diusulkan bahwa peningkatan neurotransmisi dopamin mungkin menjadi

penyebab penyakit ini. Kemajuan antipsikotik baru sesuai dengan hipotesis dopaminergik skizofrenia karena gejala positif penyakit ini dapat dikurangi dengan antagonis reseptor dopamin. Namun, beberapa temuan bertentangan ini hipotesis, misalnya, clozapin, yang merupakan antipsikotik sangat efektif pada pasien dengan skizofrenia resisten, memiliki afinitas lebih rendah untuk dopamin D<sub>2</sub> (Patel et al., 2014). Selain itu, beberapa pasien skizofrenia juga memiliki tingkat metabolit dopamin yang normal dalam cairan atau serum serebrospinal. Kontradiksi dan temuan baru dari studi *Positron Emission Tomography* (PET) mengusulkan bahwa skizofrenia melibatkan berkurangnya transmisi frontal dan peningkatan neurotransmisi dopaminergik striatal. Selain itu, mereka terkait gejala positif penyakit dengan dopamine D<sub>2</sub> reseptor striatal *overactivation* dihasilkan dari hiperaktif proyeksi dopamin mesolimbic sementara gejala negatif dan kognitif hasil dari prefrontal cortex dopamin D<sub>1</sub> reseptor *hypostimulation* karena berkurangnya proyeksi dopamin mesokortikal (Patel et al., 2014; Stępnicki et al., 2018; Zamanpoor, 2020; Zanelli et al., 2019).

Seperti disebutkan di atas, reseptor dopamin D<sub>2</sub> adalah target obat untuk semua obat skizofrenia yang saat ini ada di pasaran. Antipsikotik generasi pertama adalah antagonis reseptor dopamin D<sub>2</sub> sementara obat generasi kedua selain berperan antaginis reseptor Dopamin D<sub>2</sub> juga agonis parsial atau ligan bias dari reseptor ini serta antagonis terhadap reseptor 5HT. Karena reseptor dopamin memainkan peran kunci dalam koordinasi gerakan, memori dan kognisi, emosi dan pengaruh, dan regulasi sekresi

prolaktin, blokade D<sub>2</sub> seperti reseptor dapat menyebabkan efek samping yang terkait dengan obat antipsikotik yang jangka panjang. Ini melibatkan gejala ekstrapiramidal seperti parkinsonian yang biasanya dihasilkan dari penerapan antipsikotik generasi pertama dan efek samping metabolik (penambahan berat badan, hiperglikemia, peningkatan risiko diabetes mellitus, dislipidemia dan ginekomastia) terkait dengan antipsikotik generasi kedua (Stahl, 2013; Stępnicki et al., 2018). Blokade berkepanjangan reseptor dopamin juga D<sub>2</sub> mengarah ke *downregulation* dari D<sub>1</sub> reseptor di korteks prefrontal dan, akibatnya, hasil dalam penurunan yang signifikan dari memori kerja. Dengan demikian, agonis di D<sub>1</sub> reseptor di korteks prefrontal dapat memiliki peran penting dalam memori dan dengan demikian obat yang bekerja di reseptor D<sub>1</sub> mungkin menjadi sasaran pilihan untuk mengobati defisit kognitif pada skizofrenia (Howes & Kapur, 2009; Patel et al., 2014).

Perlu ditekankan bahwa, meskipun peran kunci dopamin dalam patomekanisme dan praktik klinis skizofrenia, dopamin memungkinkan pemahaman patofisiologi penyakit tetapi bukan alasannya sendiri. Dalam konteks ini, dopamin berfungsi sebagai jalur akhir umum untuk sejumlah faktor lingkungan dan/atau genetik yang berkontribusi. Jadi, neurotransmitter lain, khususnya glutamat, penting untuk mekanisme patomekanisme skizofrenia (Howes & Kapur, 2009; Stępnicki et al., 2018; Zamanpoor, 2020).



**Gambar 1:** Lima jalur dopamin di otak (Stahl, 2013)

Neuroanatomi jalur saraf dopamin di otak dapat menjelaskan gejala skizofrenia serta efek terapeutik dan efek samping obat antipsikotik. (a) Jalur dopamin nigrostriatal, yang menonjol dari substansia nigra ke ganglia basal atau striatum, merupakan bagian dari sistem saraf ekstrapiramidal dan mengontrol fungsi motorik dan gerakan. (b) Jalur dopamin mesolimbik diproyeksikan dari area tegmental ventral otak tengah ke nukleus accumbens, bagian dari sistem limbik otak yang dianggap terlibat dalam banyak perilaku seperti sensasi yang menyenangkan, euforia penyalahgunaan obat yang kuat, serta sebagai delusi dan halusinasi psikosis. (c) Jalur yang terkait dengan jalur dopamin mesolimbik adalah jalur dopamin mesokortikal. Ini juga memproyeksikan dari area tegmental ventral otak tengah tetapi mengirimkan aksonnya ke area korteks prefrontal, di mana mereka mungkin memiliki peran dalam memediasi gejala kognitif (dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC) dan gejala afektif (ventromedial prefrontal cortex, VMPFC) skizofrenia. (d) Jalur dopamin keempat yang menarik, jalur dopamin tuberoinfundibular, diproyeksikan dari hipotalamus ke kelenjar hipofisis anterior dan mengontrol sekresi prolaktin. (e) Jalur dopamin kelima muncul dari beberapa situs, termasuk abu-abu periaqueductal, mesencephalon ventral, nukleus hipotalamus, dan nukleus parabrachial lateral, dan memproyeksikan ke thalamus. Fungsinya saat ini belum banyak diketahui

### 2.1.2.2 Hipotesis Glutamatergik

Glutamat termasuk dalam neurotransmitter eksitatorik utama dan merupakan neurotransmitter paling umum di otak mamalia. Jalur glutamatergik yang menghubungkan ke korteks, sistem limbik, dan daerah thalamus penting dalam skizofrenia. Gangguan pada neurotransmisi glutamatergic dapat mempengaruhi plastisitas sinaptik dan sirkuit mikro kortikal, terutama fungsi reseptor NMDA. Reseptor NMDA milik saluran ion

*ligan-gate*, dan penting untuk neurotransmisi eksitasi, eksitotoksisitas dan plastisitas. Antagonis reseptor NMDA, misalnya phencyclidine dan ketamine, dapat menyerupai psikosis dengan gejala yang sama seperti pada skizofrenia. Selain itu, dalam uji terapeutik zat yang meningkatkan pensinyalan reseptor NMDA dilaporkan melemahkan beberapa gejala pada pasien dengan skizofrenia (Coyle, Donald C. Goff, 1983). Selanjutnya, dalam studi postmortem, beberapa gangguan kepadatan reseptor glutamatergic dan komposisi subunit di korteks prefrontal, thalamus, dan lobus temporal ditemukan dan ini adalah daerah otak dengan stimulasi yang terdistorsi sementara tindakan kognitif dilakukan oleh pasien skizofrenia. Keadaan hipofungsi reseptor NMDA dapat menyebabkan perubahan morfologis dan struktural otak yang dapat mengakibatkan perkembangan psikosis. Dihipotesiskan bahwa tingkat glutamat lebih rendah seiring bertambahnya usia pada orang sehat, tetapi tidak ditentukan bagaimana mereka dipengaruhi oleh penyakit kronis (Azmanova et al., 2018; Coyle, Donald C. Goff, 1983; Stępnicki et al., 2018).

Antipsikotik dapat mempengaruhi transmisi glutamat dengan mempengaruhi pelepasan glutamat, dengan interaksi dengan reseptor glutamatergic, atau dengan mengubah kepadatan atau komposisi subunit dari reseptor glutamatergic. Hal ini menunjukkan bahwa antipsikotik berinteraksi dengan dopamin D<sub>2</sub> reseptor meningkatkan fosforilasi NR1 *sub-unit* dari reseptor NMDA, sehingga memperkuat aktivasi dan ekspresi gen konsekuensinya. Dalam konteks ini, interaksi dopamin-glutamat terjadi



secara intraneuronal dan intrasinaptik. Ada juga laporan bahwa aksi beberapa antipsikotik generasi kedua pada reseptor NMDA mungkin berbeda dari efek antipsikotik generasi pertama pada reseptor ini. Antipsikotik juga mempengaruhi transmisi glutamat dengan bekerja pada reseptor serotonin (Coyle, Donald C. Goff, 1983; Stahl, 2013).

### **2.1.2.3 Hipotesis Serotonergik**

Hipotesis serotonin skizofrenia berasal dari laporan tentang mekanisme kerja obat halusinogen asam lisergat dietilamida (LSD) dan hubungannya dengan serotonin. Pertimbangan efek psikotik dari LSD dan efek antipsikotik, misalnya, risperidon dan clozapin, yang merupakan ligan reseptor dopamin-serotonin, merangsang penelitian tentang hubungan antara neurotransmitter ini sebagai target obat pada skizofrenia (Abi-Dargham, 2007; Eggers, 2013).

Disarankan bahwa kelebihan serotonin dari dorsal raphe nucleus (DRN) akibat stres dapat mengganggu aktivitas neuron kortikal pada skizofrenia. Selain itu, kelebihan beban serotonergik yang berasal dari stres yang berlangsung lama di korteks serebral di skizofrenia, khususnya di *anterior cingulate cortex* (ACC) dan lobus frontal dorsolateral (DLFL), mungkin menjadi alasan utama dari gangguan ini (Eggers, 2013). Antagonis reseptor serotonin memperbaiki efek samping ekstrapiramidal antipsikotik. Meskipun kurangnya bukti mutlak penyimpangan sinyal serotonin dalam patomekanisme skizofrenia, reseptor serotonin, terutama

5-H<sub>3</sub> dan 5-HT<sub>6</sub>, masih merupakan target obat yang menjanjikan untuk penemuan agen antipsikotik multi-reseptor baru yang dapat mengurangi fungsi kognitif dan gejala negatif penyakit (Azmanova et al., 2018; Eggers, 2013; Stahl, 2013).

Pensinyalan berbasis reseptor serotonin diusulkan untuk memiliki peran penting dalam aksi antipsikotik atipikal. Disarankan bahwa antagonis reseptor 5-HT<sub>2A</sub> disertai dengan berkurangnya dopamin D<sub>2</sub> reseptor antagonis adalah atribut farmakologis kunci yang mencirikan clozapin dan antipsikotik generasi kedua lainnya dan membedakan mereka dari obat generasi pertama. Interaksi antara serotonin dan reseptor 5-HT<sub>1A</sub> dan 5-HT<sub>2A</sub> di neuron glutamate kortikal sudah banyak diteliti bisa meningkatkan atau mengurangi efek eksitasi neuron glutamate kortikal yang pada akhirnya berimplikasi pada gejala skizofrenia (Abi-Dargham, 2007). Beberapa reseptor serotonin, termasuk 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>6</sub> dan 5-HT<sub>7</sub> reseptor, sebagian dapat bertanggung jawab atas "atipikalitas". Banyak penelitian menunjukkan bahwa agonis reseptor 5-HT<sub>1A</sub> parsial dan penuh dapat mengurangi katalepsi yang diinduksi antipsikotik. Akibatnya, obat generasi kedua tertentu yang menampilkan keseimbangan antara dopamin D<sub>2</sub> antagonisme atau agonis parsial dan 5-HT<sub>1A</sub> reseptor agonis/parsial hasil agonis efek samping ekstrapiramidal rendah, yang ditunjukkan sebagai aktivitas cataleptogenic rendah pada model binatang. Polimorfisme gen reseptor 5-HT<sub>2C</sub> dikaitkan dengan penambahan berat badan yang diinduksi olanzapin. Selain itu, dalam meta-

analisis, tiga varian genetik dalam gen serotonin ditemukan terkait dengan kenaikan berat badan terkait clozapin: rs6313 dan rs6314 dalam gen HTR2A dan rs1062613 dalam gen HT3A. Selain itu, amisulpride, yang memiliki afinitas tinggi untuk serotonin 5-HT<sub>7</sub> reseptor, membalikkan penarikan sosial yang diinduksi ketamin pada model tikus (Abi-Dargham, 2007; Azmanova et al., 2018; Stępnicki et al., 2018).

#### **2.1.2.4 Hipotesis GABAergic**

*Gamma-aminobutyric Acid* (GABA) adalah neurotransmitter penghambat utama di SSP. Interneuron GABAergic sangat penting untuk penekanan SSP, kunci untuk sinkronisasi dan osilasi aktivitas neuron yang penting untuk persepsi, memori belajar, dan kognisi. Gangguan pensinyalan GABA menyebabkan ketidakseimbangan antara eksitasi dan penghambatan di korteks serebral yang merupakan salah satu faktor kunci dalam patomekanisme skizofrenia. Peran GABA pada skizofrenia pertama kali diperhatikan oleh Eugene Roberts pada tahun 1972. Pertama kali disarankan bahwa GABA dapat diterapkan untuk pengobatan skizofrenia karena menghambat pensinyalan dopaminergik, namun bukti terbaru menunjukkan bahwa, dalam beberapa model, GABA dapat memiliki efek buruk pada aktivitas dopamin (Azmanova et al., 2018; Tso et al., 2016).

Studi post-mortem mendukung hipotesis tentang transmisi GABA yang berubah pada skizofrenia. Yang penting, pengurangan asam glutamat dekarboksilase-67, enzim sintesis GABA diamati di bagian otak yang terkait

dengan fungsi kognitif kritis (korteks prefrontal dorsolateral, korteks cingulate anterior (ACC), korteks motorik, korteks visual, dan hipokampus). Penurunan transmisi melalui reseptor neurotrophin TrkB menghasilkan sintesis GABA yang berkurang pada subpopulasi neuron GABA yang mengandung parvalbumin di korteks prefrontal dorsolateral pasien skizofrenia. Meskipun respon kompensatif pro dan presinaptik, perubahan yang dihasilkan dalam penghambatan perisomatik neuron piramidal menyebabkan penurunan kapasitas untuk fungsi neuron tersinkronisasi frekuensi gamma, yang diperlukan untuk fungsi memori kerja (Azmanova et al., 2018; Stępnicki et al., 2018; Tso et al., 2016).

#### **2.1.2.5 Hipotesis Reseptor Nikotinik**

Banyak penderita skizofrenia merokok. Hal ini dapat dikaitkan dengan penyakit itu sendiri atau pengobatannya. Ada banyak laporan tentang gangguan transmisi kolinergik otak pada pasien dengan skizofrenia. Pasien menyampaikan bahwa merokok membantu mereka meredakan gejala negatif yang dapat dikaitkan dengan kekurangan reseptor nikotinik. Tingginya tingkat perokok di antara pasien skizofrenia mendorong penelitian tentang peran reseptor nikotinik dalam gangguan ini. Mempelajari reseptor  $\alpha 7$  dengan pengamatan spesifik menunjukkan bahwa reseptor  $\alpha 7$  terletak di daerah otak yang terlibat dalam kognisi (misalnya, korteks dan hipokampus). Kemerossotan kemampuan kognitif seperti memori kerja dan fleksibilitas kognitif, serta perhatian,

mengantisipasi gejala psikotik dan merupakan prognostikator hasil fungsional (Brunzell & Mcintosh, 2011; Wallace & Bertrand, 2015).

Penelitian praklinis dan klinis menunjukkan bahwa pengurangan penekanan P50 pendengaran menimbulkan potensi pada pasien skizofrenia dapat dikaitkan dengan penurunan kepadatan reseptor nikotinik  $\alpha 7$  di SSP. Pasien skizofrenia menunjukkan lemahnya penghambatan respon yang ditimbulkan oleh P50 terhadap rangsangan pendengaran berulang, yang dapat diakibatkan oleh gerbang sensorik yang rusak. Pengaruh merokok, bagaimanapun, pada pembalikan gerbang sensorik pendengaran yang diturunkan pada skizofrenia dapat melemah sebagai akibat dari desensitisasi reseptor nikotin. Ini terhubung dengan lokus kromosom 15q14 dari gen reseptor nikotinik  $\alpha 7$ . Akibatnya, reseptor nikotinik dapat menjadi target obat yang menarik untuk pengobatan skizofrenia (Azmanova et al., 2018; Brunzell & Mcintosh, 2011; Wallace & Bertrand, 2015).

### **2.1.3 Gejala Klinis**

#### **2.1.3.1 Gejala Positif**

Gejala positif umumnya mencerminkan kelebihan fungsi normal. Gejala positif diduga diakibatkan oleh karena adanya gangguan pada *mesolimbic pathways*. Gejala positif skizofrenia itu sendiri tidak hanya terkait pada skizofrenia saja namun dapat didapatkan pada gangguan psikosis lainnya. Gejala positif itu sendiri meliputi antara lain : delusi,

halusinasi, distorsi atau berlebihan dalam berkomunikasi, perilaku dan cara berbahasa yang tidak terorganisir, perilaku katatonik dan agitasi (Stahl, 2013).

**Table 4-3** Positive symptoms of psychosis and schizophrenia

Delusions
Hallucinations
Distortions or exaggerations in language and communication
Disorganized speech
Disorganized behavior
Catatonic behavior
Agitation

**Tabel 1:** Tabel Gejala Positif Skizofrenia (Stahl, 2013)

### 2.1.3.2 Gejala Negatif

Gejala negatif pada skizofrenia ditandai dengan pengurangan dari fungsi normal gejala negatif ini kadang terkait dengan waktu rawat inap yang lama dan perlangsungan penyakit yang kronik, hal ini membuat gejala negatif menjadi penanda khas bagi skizofrenia untuk melihat prognosis dari penyakit skizofrenia pada pasien. Gejala negatif pada skizofrenia dapat bersifat primer ataupun sekunder, gejala negatif primer diakibatkan oleh karena gangguan primer skizofrenia itu sendiri dimana hal ini disebabkan oleh gangguan pada jalur mesokortikal dan nucleus akumbens manusia, sementara gejala negatif sekunder diakibatkan oleh karena sekuele dari gejala positif yang berkepanjangan ataupun efek samping penggunaan antipsikotik jangka panjang. Bentuk-bentuk gejala negatif pada skizofrenia

itu sendiri meliputi : Alogia, afek yang menumpul, asosial, anhedonia dan avolisi (Stahl, 2013).

**Table 4-5** What are negative symptoms?

Domain	Descriptive Term	Translation
Dysfunction of communication	Alogia	Poverty of speech; e.g., talks little, uses few words
Dysfunction of affect	Affective blunting	Reduced range of emotions (perception, experience and expression); e.g., feels numb or empty inside, recalls few emotional experiences, good or bad
Dysfunction of socialization	Asociality	Reduced social drive and interaction; e.g., little sexual interest, few friends, little interest in spending time with (or little time spent with) friends
Dysfunction of capacity for pleasure	Anhedonia	Reduced ability to experience pleasure; e.g., finds previous hobbies or interests unpleasurable
Dysfunction of motivation	Avolition	Reduced desire, motivation, persistence; e.g., reduced ability to undertake and complete everyday tasks; may have poor personal hygiene

**Tabel 2:** Tabel Gejala Negatif Skizofrenia (Stahl, 2013)

### 2.1.3.3 Gejala Afektif

Gejala ini cukup sulit dibedakan dengan gejala positif dan gejala negatif walaupun pada beberapa penelitian terakhir didapatkan adanya gangguan pada region otak tertentu yang mendasari gejala-gejala afektif pada skizofrenia (Stahl, 2013).

### 2.1.3.4 Gejala Agresi

Gejala ini meliputi penggunaan kata-kata yang kasar dan kekerasan, dimana hal ini kadang bertumpang tindih dengan gejala-gejala positif seperti halusinasi dan delusi (Stahl, 2013).

### 2.1.3.5 Gejala Kognisi

Gejala kognisi pada skizofrenia tidak terkait dengan gejala-gejala demensia, melainkan gejala ini lebih mengacu pada disfungsi kognisi yang terkait dengan kemampuan individu untuk mempertahankan target dan tujuan, membagi perhatian dan kemampuan individu untuk mengevaluasi keadaan (Stahl, 2013).

### 2.1.4 Diagnosis Skizofrenia

Berdasarkan Pedoman Penggolongan Diagnosis Gangguan Jiwa (PPDGJ III), skizofrenia dapat ditegakkan apabila memenuhi kriteria (Maslim, 2003):

- Harus ada sedikitnya 1 gejala berikut ini (dan biasanya 2 gejala atau lebih bila gejala-gejala itu kurang tajam atau kurang jelas):
  - a) *Thought echo, thought insertion or withdrawal, thought broadcasting*
  - b) *Delusion of control, delusion of influence, delusion of passivity, delusion of perception.*
  - c) Halusinasi auditorik : suara halusinasi yang berkomentar secara terus-menerus terhadap perilaku pasien, mendiskusikan perihal pasien di antara mereka, jenis suara halusinasi lain yang berasal dari salah satu bagian tubuh.
  - d) Waham-waham menetap jenis lain yang menurut budaya setempat dianggap tidak wajar dan sesuatu yang mustahil.
- Atau paling sedikit 2 gejala di bawah ini yang harus ada secara jelas:



- e) Halusinasi yang menetap dari panca indra apa saja, apabila disertai baik oleh waham yang mengambang maupun setengah terbentuk tanpa kandungan afektif yang jelas, ataupun disertai oleh ide-ide berlebihan yang menetap, atau terjadi setiap hari selama berminggu-minggu atau berbulan-bulan terus-menerus.
  - f) Arus pikiran yang terputus (*break*) atau mengalami sisipan (*interpolation*), yang berakibat inkoherensi atau pembicaraan yang tidak relevan atau neologisme.
  - g) Perilaku katatonik
  - 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 tersebut di atas berlangsung selama kurun waktu satu bulan atau lebih (tidak berlaku untuk setiap fase nonpsikotik prodromal).
  - Harus ada suatu perubahan yang konsisten dan bermakna dalam mutu keseluruhan.

Perjalanan gangguan skizofrenia dapat diklasifikasi dengan menggunakan kode lima karakter berikut (Maslim, 2003):

- F20.x0 Berkelanjutan
- F20.x1 Episodik dengan kemunduran progresif
- F20.x2 Episodik dengan kemunduran stabil

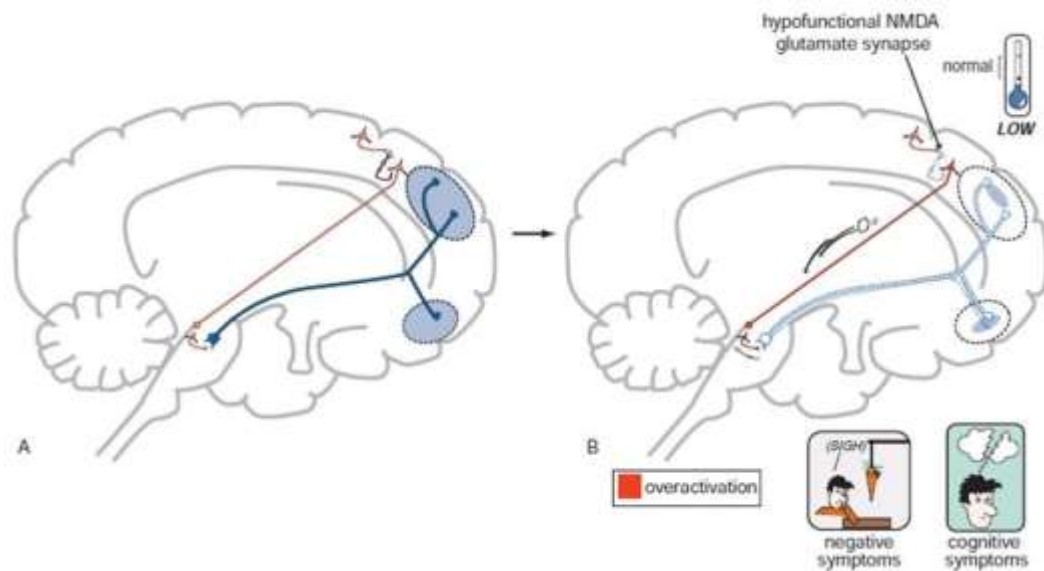
- F20.x3 Episodik berulang
- F20.x4 Remisi tak sempurna
- F20.x5 Remisi sempurna
- F20.x8 Lainnya
- F20.x9 Periode pengamatan kurang dari satu tahun

Berdasarkan *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V* (DSM - V) diagnosis skizofrenia dapat ditegakkan dengan Kriteria A yaitu ditemukan dua atau lebih gejala karakteristik berupa waham, halusinasi, bicara kacau, perilaku yang sangat kacau atau katatonik, serta gejala negatif, yang masing-masing terjadi dalam porsi waktu yang signifikan selama periode 6 bulan (David J. Kupfer, Darrel A. Regier, William E. Narrow, 2013).

### **2.1.5 Fungsi Kognitif 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, sedangkan cabang jalur lain ke bagian dari ventromedial prefrontal korteks dihipotesiskan untuk mengatur emosi dan afek. 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, sedangkan gejala negatif skizofrenia dan afektif mungkin disebabkan oleh defisit aktivitas dopamin pada proyeksi mesokortikal ke ventromedial prefrontal korteks (Stahl, 2013).



**Gambar 2:** Jalur Mesokortikal ke Dorsolateral Prefrontal Korteks (Stahl, 2013)

Jalur dopaminergik mesokortikal utama yang memproyeksikan dari *Ventral Tegmental Area* (VTA) ke prefrontal korteks (A). Proyeksi khusus ke dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC) diyakini terlibat dalam gejala negatif dan kognitif skizofrenia. Dalam kasus ini, ekspresi gejala ini dianggap terkait dengan hipoaktivitas jalur ini (B). Hipoaktivitas neuron dopamin di jalur dopamin mesokortikal secara teoritis memediasi gejala kognitif, negatif, dan afektif skizofrenia

Gangguan kognitif adalah fitur inti dari skizofrenia. Memahami sifat dan arah gangguan ini mungkin memiliki implikasi penting untuk pemahaman kita tentang patofisiologi gangguan tersebut. Defisit kognitif sedang hingga parah di beberapa domain, termasuk perhatian, memori kerja, pembelajaran dan memori verbal, dan fungsi eksekutif. Penelitian telah menunjukkan bahwa individu yang didiagnosis dengan skizofrenia

mengalami penurunan kognitif dari periode premorbid ke periode post onset. Ada bukti yang jelas untuk defisit kognitif sedang pada anak-anak dan remaja yang kemudian berkembang menjadi skizofrenia, dengan meta-analisis menunjukkan defisit premorbid rata-rata sama dengan 8 poin IQ (SD = 0,5). Defisit kognitif pada orang dewasa yang didiagnosis dengan skizofrenia lebih jelas, dengan meta-analisis melaporkan defisit IQ 14 poin (SD = 0,90) pada pasien skizofrenia episode pertama dan defisit IQ 15 hingga 21 poin (SD = 1,0– 1.5) pada pasien skizofrenia kronis (Bowie & Harvey, 2006; Zanelli et al., 2019)

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 (Bowie & Harvey, 2006; Zanelli et al., 2019).

Ada semakin banyak bukti 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 (Bowie & Harvey, 2006; Zanelli 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

mengerankan, defisit dalam kefasihan verbal dikaitkan dengan fungsi interpersonal yang buruk dan fungsi komunitas (Bowie & Harvey, 2006; Zanelli et al., 2019).

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 (Bowie & Harvey, 2006; Zanelli et al., 2019).

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 (Bowie & Harvey, 2006; Zanelli et al., 2019).

### **2.1.6 Penatalaksanaan Skizofrenia**

Secara umum penanganan gangguan skizofrenia dibagi menjadi terapi farmakologi dan non-farmakologi. Terapi farmakologi skizofrenia

mengalami kemajuan pesat terutama setelah ditemukan obat antipsikotika generasi kedua (APG-II). Obat APG-II mempunyai kelebihan dan keterbasan. Orang dengan skizofrenia (ODS) lebih nyaman dengan APG-II karena kurangnya efek samping ekstrapiramidal, misalnya distonia, parkinsonisme, dan akatisia. Manfaatnya lebih terasa pada penggunaan jangka panjang karena jarang terjadi tardive diskinesia. Outcome jangka panjangnya lebih baik sehingga ia dapat memfasilitasi keberhasilan terapi psikososial dan rehabilitasi. Di samping kelebihannya, APG-II mempunyai keterbatasan yaitu risiko efek samping penambahan berat badan, diabetes dan gangguan kardiovaskuler (Benjamin J. Sadock, Virginia A. Sadock, 2015; Kusumawardhani A.A.A.A, Dharmono S, 2011; Stępnicki et al., 2018).

Fase terapi pada skizofrenia meliputi tiga fase yaitu fase akut, stabilisasi dan stabil atau rumatan. Fase akut ditandai dengan gejala psikotik yang membutuhkan penatalaksanaan segera. Gejalanya dapat terlihat pada episode pertama atau ketika terjadinya kekambuhan skizofrenia. Fokus terapi pada fase akut yaitu untuk menghilangkan gejala psikotik. Fase akut biasanya berlangsung selama 4-8 minggu. Setelah fase akut terkontrol, ODS memasuki fase stabilisasi. Risiko kekambuhan sangat tinggi pada fase ini terutama bila obat dihentikan atau ODS terpapar dengan stresor. Selama fase stabilisasi, fokus terapi adalah konsolidasi pencapaian terapeutik. Dosis obat pada fase stabilisasi sama dengan pada fase akut. Fase ini berlangsung paling sedikit enam bulan setelah pulihnyai gejala akut. Fase selanjutnya adalah fase stabil atau rumatan. Penyakit pada fase



ini dalam keadaan remisi. Target terapi pada fase ini adalah untuk mencegah kekambuhan dan memperbaiki derajat fungsi (Benjamin J. Sadock, Virginia A. Sadock, 2015; Kusumawardhani A.A.A.A, Dharmono S, 2011; Patel et al., 2014).

Tujuan terapi pada fase akut adalah mencegah ODS melukai dirinya atau orang lain, mengendalikan perilaku yang merusak, mengurangi beratnya gejala psikotik dan gejala terkait lainnya, misalnya agitasi, agresi, dan gaduh gelisah. Langkah pertama yang harus dilakukan adalah berbicara kepada ODS dan memberinya ketenangan. Langkah selanjutnya yaitu keputusan untuk memulai pemberian obat oral. Pengikatan atau penempatan ODS di ruang isolasi (seklusi) mungkin diperlukan dan hanya dilakukan bila ODS berbahaya terhadap dirinya dan orang lain serta bila usaha restriksi lainnya tidak berhasil. Pengikatan tersebut hanya boleh untuk sementara yaitu sekitar dua-empat jam dan ini digunakan untuk memulai pengobatan. Setelah mendapat obat, biasanya ODS akan lebih tenang. Meskipun terapi oral lebih baik, pilihan obat injeksi untuk mendapatkan awitan kerja yang lebih cepat serta hilangnya gejala dengan segera perlu dipertimbangkan. Jenis terapi yang diberikan adalah APG I dosis terapi seperti Haloperidol injeksi 12.5-20 mg/hari, atau dengan menggunakan jenis APG II injeksi bila tersedia seperti Olanzapin dosis 10 mg/kali injeksi dan aripiprazole dosis 9.75 mg/kali injeksi. Intervensi psikososial pada fase akut bertujuan untuk mengurangi stimulus yang berlebihan, stresor lingkungan dan peristiwa-peristiwa kehidupan.

Memberikan ketenangan kepada ODS atau mengurangi keterjagaan (arousal) melalui komunikasi yang baik, memberikan dukungan atau harapan, menyediakan lingkungan yang nyaman, tidak menuntut, toleran, hubungan yang bersifat suportif dengan klinikus dan tim yang memberi layanan perawatan, perlu dilakukan (Benjamin J. Sadock, Virginia A. Sadock, 2015; Kusumawardhani A.A.A.A, Dharmono S, 2011; Patel et al., 2014).

Selama fase stabilisasi, tujuan terapi adalah mengurangi stres pada ODS dan memberikan dukungan untuk mengurangi kekambuhan, meningkatkan adaptasi ODS terhadap kehidupan dalam masyarakat, memfasilitasi pengurangan gejala secara terus-menerus dan konsolidasi remisi, dan meningkatkan proses penyembuhan. Bila ODS memiliki perbaikan dengan obat tertentu, obat tersebut dapat dilanjutkan dan dipantau selama enam bulan. Penurunan dosis atau penghentian pengobatan pada fase ini dapat menyebabkan kekambuhan. Penilaian efek samping yang sudah terlihat pada fase akut secara terus-menerus perlu dilakukan. Selain itu, penyesuaian farmakoterapi untuk mengurangi efek samping yang dapat menyebabkan ketidakpatuhan terhadap pengobatan dan kekambuhan perlu pula dipertimbangkan. Pada fase ini pendekatan psikososial ditujukan untuk meningkatkan keterampilan orang dengan skizofrenia dan keluarga dalam mengelola gejala. Sifat pendekatan lebih luwes, mengajak orang dengan skizofrenia untuk mengenali gejala-gejala, melatih cara mengelola gejala, melatih kemampuan merawat diri,

mengembangkan kepatuhan menjalani pengobatan. Teknik intervensi perilaku bermanfaat untuk diterapkan pada fase ini (Benjamin J. Sadock, Virginia A. Sadock, 2015; Kusumawardhani A.A.A.A, Dharmono S, 2011; Patel et al., 2014).

Setelah ODS mencapai fase stabil atau fase terapi rumatan, perencanaan terapi jangka panjang untuk mengurangi risiko kekambuhan, memantau dan mengurangi beratnya efek samping obat, perlu dilakukan. Mempertahankan pengobatan yang terus-menerus dikaitkan dengan rendahnya kekambuhan. Klinikus hendaklah mediskusikan dengan ODS risiko jangka panjang terapi rumatan obat yang sedang digunakan. Selain itu, dampak kekambuhan, misalnya efek kekambuhan terhadap fungsi sosial, pekerjaan, perilaku yang berbahaya akibat kekambuhan, risiko terjadinya resisten terhadap pengobatan perlu pula diinformasikan). Bila ada keputusan untuk menghentikan pengobatan, penghentian harus berangsur-angsur (misalnya, penurunan dosis sekitar 10% per bulan). Klinikus hendaklah mengedukasi ODS dan keluarga mengenai tanda-tanda awal kekambuhan dan memberikan edukasi tindakan yang harus dilakukan bila gejala awal ini terlihat. Pada fase ini intervensi psikososial bervariasi tergantung pada status fungsional dari masing-masing orang dengan skizofrenia. Tujuan dari intervensi psikososial pada fase stabil adalah untuk mempersiapkan orang dengan skizofrenia kembali pada kehidupan bermasyarakat. Modalitas rehabilitasi spesifik seperti terapi remediasi kognitif, pelatihan keterampilan sosial, dan terapi vokasional, cocok untuk

diterapkan pada fase ini. Pada fase ini orang dengan skizofrenia dan keluarga juga diajarkan mengenali dan mengelola gejala prodromal, sehingga mereka mampu mencegah kekambuhan berikutnya (Benjamin J. Sadock, Virginia A. Sadock, 2015; Kusumawardhani A.A.A.A, Dharmono S, 2011; Patel et al., 2014).

## **2.2 Farmakoterapi Risperidon Pada Skizofrenia**

### **2.2.1 Farmakokinetik Risperidon**

Risperidon adalah antipsikotik atipikal novel pertama. Itu diperkenalkan ke pasar pada awal 1990-an, dua puluh tahun setelah pengenalan clozapin. Ini adalah turunan benzisoksazol. Risperidon diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian oral. Pada penelitian fase I, risperidon memperlihatkan farmakokinetik linier pada dosis antara 0,5-25 mg/hari. Risperidon dimetabolisme di hati menjadi 9-hidroksi risperidon. Profil hasil metabolitnya sama dengan komponen induknya. Kadar plasma puncak komponen induknya terlihat dalam satu jam setelah digunakan sedangkan hasil metabolitnya (9-hidroksi risperidon) dalam tiga jam. Bioavailabilitasnya hampir 100%, baik pada risperidon maupun pada 9-hidroksi risperidon. Risperidon terikat dengan protein sebanyak 90% sedangkan metabolitnya sebanyak 70%. Ekskresinya terutama melalui urin yaitu sebanyak 31% dari dosis yang digunakan. Absorpsi obat tidak dipengaruhi oleh makanan. Risperidon dimetabolisme oleh enzim hepar yaitu CYP2D6. Waktu paruhnya bervariasi sesuai aktivitas enzim tersebut.

Pada “metabolizer ekstensif”, yaitu pada sekitar 90% orang kulit putih dan 99% orang Asia, waktu paruh risperidon adalah sekitar tiga jam. Metabolitnya, 9-hidroksi risperidon, dimetabolisme lebih lambat oleh oksidatif N-dealkilasi. Sebaliknya, “metabolizer buruk” memetabolisme risperidon terutama melalui jalur oksidatif dan waktu paruhnya dapat lebih dari 20 jam (Azmanova et al., 2018; Stępnicki et al., 2018).

### **2.2.2 Farmakodinamika Risperidon**

Risperidon bekerja sebagai antagonis poten pada serotonin (terutama 5-HT) dan dopamin D2. Afinitasnya terhadap reseptor  $\alpha 1$  dan  $\alpha 2$  juga tinggi tetapi terhadap  $\alpha$ -adrenergik atau muskarinik afinitasnya lebih rendah. Afinitas risperidon terhadap 5-HT<sub>2A</sub> adalah 1020 kali lebih kuat bila dibandingkan dengan terhadap reseptor D2. Pada *in vivo*, ikatan terhadap reseptor D2 terjadi pada dosis 10 kali lebih tinggi bila dibandingkan dengan ikatan terhadap reseptor 5-HT<sub>2A</sub>. Afinitas terhadap reseptor 5-HT<sub>2A</sub> adalah 100 kali lebih kuat bila dibandingkan dengan terhadap sub-tipe reseptor serotonin lainnya. Metabolitnya, 9-hidroksirisperidon, mempunyai afinitas yang sama dengan komponen induknya. Baik risperidon maupun metabolitnya, memperlihatkan afinitas yang tinggi pada reseptor 5-HT<sub>2A</sub> pada jaringan otak tikus. Pada manusia terlihat pula pada sel COS-7. Ikatan risperidon terhadap reseptor 5-HT<sub>2A</sub> adalah 20 kali lebih tinggi bila dibandingkan dengan clozapin dan 170 kali bila dibandingkan dengan haloperidol (Kusumawardhani A.A.A.A, Dharmono S, 2011; Stahl, 2013).

Afinitas risperidon dan 9-hidroksirisperidon terhadap dopamin D4 dan D2 sama kuatnya bila dibandingkan dengan clozapin dan haloperidol. Tidak ada afinitas risperidon terhadap reseptor asetilkolin muskarinik sedangkan terhadap histaminergik H, derajat afinitasnya adalah sedang. Afinitas risperidon terhadap reseptor  $\alpha_2$  adrenergik relatif lebih tinggi tetapi terhadap reseptor  $\alpha_1$  adrenergik adalah sebanding dengan klorpromazin dan 5-10 kali lebih kuat bila dibandingkan dengan clozapin. Penelitian yang menggunakan *Positron Emission Tomography* (PET), dilakukan 12-14 jam setelah dosis terakhir risperidon, menunjukkan bahwa okupansi reseptor D2 berkisar antara 63%-89%. Okupansi D2 dengan risperidon, dosis 0,8 mg, adalah 50%. Subjek yang menggunakan risperidon 6 mg/hari memperlihatkan rerata okupansi D2 sekitar 79%. Derajat okupansi yang sama terjadi pada olanzapin dengan dosis 30mg/hari. Pada beberapa subjek, besarnya okupansi ini dapat melebihi ambang terjadinya EPS. Okupansi 5-HT<sub>2A</sub> lebih besar dari 95% terjadi pada risperidon dengan dosis 2-4mg/hari. Penelitian preklinik menunjukkan bahwa kemampuannya mengantagonis dopamin sama kuatnya dengan haloperidol tetapi dalam menginduksi terjadinya katalepsi, kemampuannya kurang bila dibandingkan dengan haloperidol. Oleh karena itu, efek samping ekstrapiramidal lebih ringan pada risperidon bila dibandingkan dengan haloperidol dan bermanfaat dalam mengatasi gejala negatif pada skizofrenia. Penelitian yang menggunakan PET menunjukkan bahwa dosis 1-4 mg memblok D2 reseptor dan aktivitas pada reseptor 5-HT<sub>2</sub> sesuai

dengan yang dibutuhkan untuk memberikan efek terapeutik (Kusumawardhani A.A.A.A, Dharmono S, 2011; Stahl, 2013).

### **2.2.3 Dosis dan Interaksi Risperidon Pada Skizofrenia**

Untuk preparat oral, risperidon tersedia dalam dua bentuk sediaan yaitu tablet dan cairan. Dosis awal yang dianjurkan adalah 2 mg/hari dan besoknya dapat dinaikkan menjadi 4 mg/hari. Sebagian besar ODS membutuhkan 4-6 mg/hari. Bila ODS memperlihatkan agitasi, dianjurkan untuk memberikan terapi tambahan lorazepam 2 mg/hari sampai agitasinya terkendali. Perbaikan dengan risperidon terlihat dalam delapan minggu pertama. Apabila respon risperidon tidak adekuat, dianjurkan untuk menaikkan dosis hingga 8 mg/hari. Responnya lebih cepat daripada haloperidol. Risperidon bisa diberikan sekali sehari dan efektivitasnya sama dengan pemberian dua kali per hari. Dosis untuk orang tua atau penderita Parkinson adalah 1 mg/hari atau lebih kecil untuk mencegah terjadinya efek samping. Fluoxetin dan paroksetin menghambat enzim CYP2D6. Kedua obat ini memblokir konversi risperidon menjadi metabolitnya sehingga kadar risperidon dapat meningkat. Sebaliknya, karbamazepin menginduksi enzim CYP2D6 sehingga meningkatkan konversi risperidon menjadi metabolit 9-hidroksi risperidon. Oleh karena itu, apabila risperidon diberikan bersamaan dengan karbamazepin, dosis risperidon harus ditingkatkan. Peningkatan konsentrasi plasma risperidon dapat meningkatkan risiko efek samping, misalnya terjadi gejala ekstrapiramidal. Risperidon merupakan inhibitor

lemah enzim CYP2D6 sehingga pengaruhnya terhadap klirens obat lain tidak begitu bermakna. Orang tua, orang dengan metabolisme buruk, membutuhkan dosis yang lebih rendah (50%-60%) (Kusumawardhani A.A.A.A, Dharmono S, 2011; Stahl, 2013; Stepnicki et al., 2018).

## **2.3 Latihan Olahraga (*Practice/Exercise*)**

### **2.3.1 Definisi**

Pengertian latihan yang berasal dari kata *practice* adalah aktivitas untuk meningkatkan keterampilan (kemahiran) dalam berolahraga dengan menggunakan berbagai peralatan sesuai dengan tujuan dan kebutuhan cabang olahraganya. Proses berlatih melatih *practice* bersifat sebagai bagian dari proses latihan yang berasal dari kata *exercise*. Artinya dalam setiap proses latihan yang berasal dari kata *exercise* pasti terdapat bentuk latihan *practice*. Latihan yang berasal dari kata *exercise* adalah perangkat utama dalam proses latihan harian untuk meningkatkan kualitas fungsi sistem organ tubuh manusia, sehingga mempermudah olahragawan dalam penyempurnaan gerakannya. Latihan *exercise* merupakan materi latihan yang dirancang dan disusun oleh pelatih untuk satu sesi latihan. Susunan materi latihan dalam satu kali tatap muka pada umumnya berisikan antara lain: 1) pembukaan, 2) pemanasan, 3) latihan inti, 4) latihan tambahan, dan 5) *cooling down*/penutup. Sedangkan materi dan bentuk latihan dalam pembukaan, pemanasan, dan penutup pada umumnya sama, bagi istilah *practice* maupun istilah *exercise*. Latihan *exercise* sifatnya sebagai bagian



dari istilah kata training yang dilakukan pada saat latihan harian atau dalam satu kali tatap muka.(Sukadiyanto, 2011)

Salah satu ciri dari latihan, baik yang berasal dari kata *practice*, *exercise* maupun training adalah adanya beban latihan. Oleh karena beban latihan selama proses berlatih diperlukan agar hasil Latihan dapat berpengaruh terhadap peningkatan kualitas fisik, psikis, sikap, dan sosial olahragawan, sehingga puncak prestasi dapat dicapai dalam waktu yang singkat dan dapat bertahan lebih lama.(Sukadiyanto, 2011)

### **2.3.2 Terapi Olahraga Pada Pasien Skizofrenia**

Kebanyakan individu dengan skizofrenia telah mengurangi tingkat aktivitas fisik dibandingkan dengan populasi umum. Kontributor utama perilaku menetap ini termasuk kelelahan, sebagian terkait dengan efek obat antipsikotik; komorbiditas somatik seperti obesitas, masalah kesehatan metabolik dan kardiorespirasi; motivasi rendah untuk berolahraga, mungkin terkait dengan gejala negatif dari gangguan tersebut; kurang percaya diri, terutama kecemasan dan stres tentang berolahraga di depan umum; dan kurangnya sumber daya atau dorongan dari orang lain untuk berolahraga (Viljoen & Roos, 2020).

Perilaku menetap (*sedentary life*) terbukti secara independen terkait dengan peningkatan risiko perkembangan penyakit kardiovaskular, diabetes tipe 2 dan semua penyebab kematian. Terdapat hubungan antara perilaku menetap dan risiko gangguan somatik pada pasien dengan

skizofrenia. Hubungan negatif juga ada antara gaya hidup menetap dan kesehatan mental, baik pada populasi umum maupun pada orang dengan masalah kesehatan mental. Faktanya, aktivitas fisik dan kebugaran yang buruk memiliki hubungan yang sangat kuat dengan gejala negatif dan defisit kognitif pada skizofrenia. Selain itu, sekarang diketahui bahwa tidak aktif secara fisik berbahaya secara epigenetik. Walaupun genom suatu organisme relatif stabil, ekspresinya (fenotipe) dipengaruhi oleh banyak faktor epigenetik. Terdapat bukti bahwa manfaat latihan fisik tidak hanya sebagai modulator epigenetik dari plastisitas dan kognisi otak, tetapi juga untuk gangguan somatik seperti modifikasi epigenetik yang diinduksi oleh olahraga pada gen yang terkait dengan resistensi insulin dan diabetes tipe 2, peradangan, penyakit kardiovaskular dan obesitas (Viljoen & Roos, 2020).

Perubahan biokimia di otak pasien dengan skizofrenia secara historis menjadi target obat antipsikotik. Selain pengobatan farmakologis skizofrenia, modalitas lain, seperti terapi olahraga, telah diusulkan sebagai pilihan terapi adjuvant. Latihan fisik mungkin bermanfaat bagi pasien dengan skizofrenia dengan potensi untuk meningkatkan kognisi, gejala klinis, dan kualitas hidup. Skizofrenia dikaitkan dengan gangguan parah dalam fungsi kognitif, dengan defisit 1-2 standar deviasi di bawah populasi umum. Gangguan kognitif ini berkontribusi secara signifikan terhadap hasil fungsional yang buruk yang diamati pada pasien dengan skizofrenia. Sejauh ini, pendekatan farmakologis, termasuk antipsikotik, memiliki

kemanjuran yang terbatas dalam mengobati defisit kognitif ini (Girdler et al., 2019).

Hipokampus memainkan peran integral dalam pembelajaran dan memori. Pasien dengan skizofrenia telah terbukti memiliki volume hipokampus yang lebih kecil dibandingkan dengan populasi umum, kemungkinan sekunder akibat atrofi saraf. Hipokampus memiliki tingkat neuroplastisitas yang tinggi, dan merupakan salah satu dari hanya dua area otak yang telah terbukti menunjukkan neurogenesis dewasa, yang lainnya adalah bulbus olfaktorius. Abnormalitas yang terlihat pada neuron hipokampus dan neuron olfaktorius pada skizofrenia lebih lanjut menunjukkan penurunan plastisitas saraf dan neurogenesis. Abnormalitas hipokampus ini telah berkorelasi dengan defisit dalam memori kognisi dan fungsi eksekutif dalam skizofrenia (Girdler et al., 2019).

Pasien dengan skizofrenia juga ditemukan mengalami penurunan kadar serum dari *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), protein yang mendukung kelangsungan hidup, pertumbuhan, dan diferensiasi neuron dan sinapsis yang memungkinkan pembelajaran, memori dan kognisi. Sayangnya, farmakologis pengobatan tampaknya tidak meningkatkan volume hipokampus, neurogenesis atau meningkatkan kognisi pada pasien skizofrenia (Girdler et al., 2019).

Pada populasi umum, latihan olahraga telah terbukti meningkatkan perhatian, kecepatan pemrosesan, memori dan fungsi eksekutif, pada skizofrenia. Latihan olahraga juga telah ditunjukkan pada individu yang

sehat, untuk meningkatkan volume hipokampus dan aliran darah, merangsang neurogenesis, memodulasi plastisitas sinaptik, dan meningkatkan faktor pertumbuhan seperti BDNF yang terlibat dalam mengoptimalkan fungsi otak. Secara khusus, BDNF telah terbukti memediasi efek latihan pada plastisitas sinaptik melalui tindakan pada remodeling aksonal dan dendritik, sinaptogenesis, dan kemanjuran sinaptik. Telah ditemukan secara integral terlibat dalam pembelajaran dan memori. Singkatnya, latihan olahraga memiliki peran yang menjanjikan untuk dimainkan dalam memerangi defisit dalam kognisi, memori, volume hipokampus, dan plastisitas saraf (Girdler et al., 2019).

Populasi/kondisi	Hasil	Tingkat
Lansia	Bukti kuat menunjukkan bahwa untuk orang dewasa yang lebih tua (lebih tua dari 50 tahun; terutama 65 tahun dan lebih tua), aktifitas fisik meningkatkan kualitas hidup dan kesejahteraan yang berhubungan dengan kesehatan bila dibandingkan dengan kontrol minimal atau tanpa pengobatan.	Kuat
Dewasa	Bukti kuat menunjukkan bahwa untuk orang dewasa berusia 18-65 tahun, aktivitas fisik meningkatkan kualitas hidup dan kesejahteraan yang berhubungan dengan kesehatan bila dibandingkan dengan kontrol minimal atau tanpa pengobatan.	Kuat
Remaja	Bukti terbatas menunjukkan bahwa di antara pemuda berusia 5-18 tahun, aktivitas fisik yang lebih besar daripada kehidupan menetap ( <i>sedentary life</i> ) dikaitkan dengan persepsi kualitas hidup dan kesejahteraan yang lebih tinggi.	Terbatas

Skizofrenia	Bukti sedang menunjukkan bahwa PA meningkatkan kualitas hidup dan kesejahteraan individu dengan skizofrenia.	Sedang
-------------	--	--------

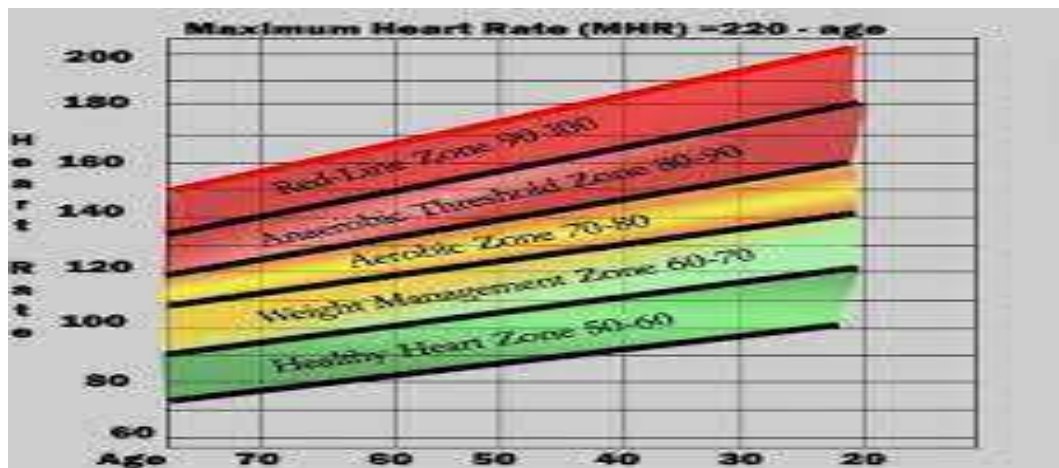
**Tabel 3:** Nilai yang ditetapkan untuk efek aktivitas fisik pada kualitas hidup dan kesejahteraan untuk berbagai usia dan skizofrenia (Marquez et al., 2020)

### 2.3.3 Energi berdasarkan olahraga *Aerobic* dan *Anaerobic*

Suatu mekanisme penyediaan daya (energi, tenaga) untuk mewujudkan gerak, olahraga *anaerobic* dan *aerobic* ditentukan oleh dua hal, yaitu intensitas, yang berarti besar aktivitas *anaerobic* yang sedang terjadi, dan yang kedua adalah durasi, yang menunjukkan seberapa besar peran aktivitas *aerobic* yang menyertai, dengan demikian maka sesungguhnya tidak ada olahraga *anaerobic* murni dan *aerobic* murni, yang ada ialah olahraga *anaerobic* dominan dan *aerobic* dominan. (Santoso & Sidik, 2013) Sedangkan berdasarkan sumber energi, *anaerobic* sendiri adalah energi yang dapat dihasilkan dari makanan tanpa disertai pemakaian oksigen, dan energi *aerobic* berarti energi yang dapat dihasilkan dari makanan hanya dengan metabolisme oksidatif, peneliti mencatat bahwa karbohidrat, lemak, dan protein semuanya dapat di oksidasi untuk menyebabkan *sintesis adenotriphospate* (ATP), akan tetapi karbohidrat merupakan satu satunya makanan bermakna yang dapat dipakai untuk menghasilkan energi tanpa pemakaian oksigen, pelepasan energi ini terjadi selama pemecahan glikolitik glukosa atau glikogen membentuk asam piruvat, akan tetapi bila glikogen yang disimpan di dalam sel dipecah menjadi asam piruvat akan menghasilkan ATP yang berbeda tiap molnya. Dengan demikian, disimpulkan bahwa sumber energi yang paling baik pada

keadaan *anaerobic* adalah simpanan glikogen dalam sel.(John & Arthur, 2014)

Berdasarkan pengertian *aerobic* dominan dan aktivitas *anaerobic* dominan di atas memungkinkan manusia melakukan olahraga *anaerobic* dengan mengerahkan energi dalam jumlah yang besar dalam waktu singkat (melakukan gerakan eksplosif) baik yang bersifat maksimal (intensitas/beban olahraga yang tepat menggunakan oksigen sebanyak  $\dot{V}O_2 \max$ ) maupun yang sub-maksimal (olahraga dengan intensitas di bawah  $\dot{V}O_2 \max$ ). Gerakan tersebut tetap harus mendapat dukungan dari olahraga *aerobic*. Dengan demikian tiap cabang olahraga itu *aerobic* atau bukan, ditentukan oleh batas olahraga *aerobic* minimal yaitu 70% dari seluruh energi untuk penampilannya.(Santoso & Sidik, 2013)



**Gambar 3:** Training Zone (Munawwarah, 2011)

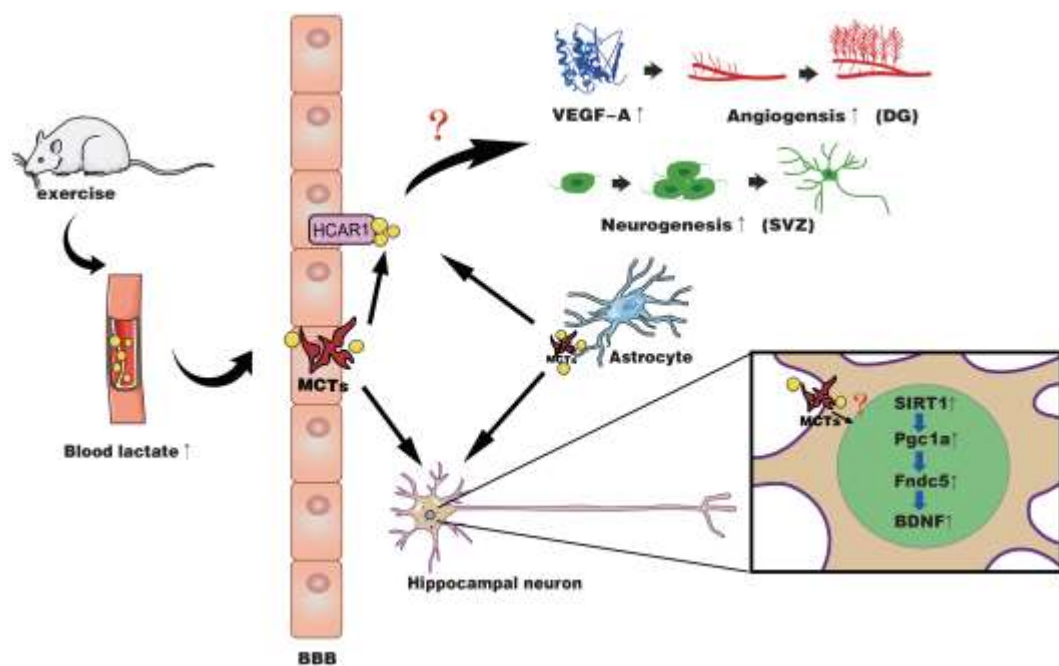
#### **2.3.4 Metabolisme Laktat di Otak**

Secara umum, ada dua cara utama untuk menghasilkan laktat di otak, yaitu sirkulasi laktat darah dan glikolisis glikogen dalam astrosit. Pengangkutan laktat darah dilakukan oleh transporter asam monokarboksilat (MCT). Di antara MCT yang teridentifikasi, hanya MCT1 hingga MCT4 yang dapat mengangkut monokarboksilat melalui membran sel, termasuk laktat, piruvat, dan badan keton (Huang et al., 2020; Müller et al., 2020).

Selama berolahraga, ketika otot yang bekerja berkontraksi dengan intensitas tertentu (biasanya kita menyatakan titik kritis ini sebagai ambang laktat), otot akan memproduksi laktat dan melepaskannya ke dalam darah, sementara sebagian laktat darah dapat meresap melalui BBB di bawah aksi MCT dan masuk ke otak. Akumulasi laktat di otak pernah dianggap sebagai penyebab kelelahan sentral akibat olahraga. Namun, studi berdasarkan evaluasi kinetik laktat menegaskan bahwa laktat darah yang beredar ke otak adalah substrat energi utamanya selama latihan, yang dibuktikan dengan peningkatan tingkat penggunaan laktat dan penurunan tingkat penggunaan glukosa (Huang et al., 2020; Müller et al., 2020).

Sejalan dengan itu, laktat yang berasal dari astrosit juga penting untuk pemeliharaan banyak fungsi otak yang penting. Biasanya, glukosa, yang memasuki neuron dan astrosit melalui BBB, merupakan sumber energi penting bagi otak, dan astrosit akan menyimpan sebagian darinya sebagai glikogen (Huang et al., 2020; Müller et al., 2020).

Saat tubuh berada dalam masa aglikemia dan kebutuhan metabolik meningkat, aktivitas neuronal akan membuat glikogen yang tersimpan di astrosit cepat terurai menjadi laktat. Ini menyebar di ruang ekstraseluler melalui MCT, menyediakan sumber energi bagi neuron untuk mempertahankan fungsi saraf (Huang et al., 2020; Müller et al., 2020).



GAMBAR 4 |Kemungkinan mekanisme laktat dalam efek positif yang diinduksi olahraga pada neuroplastisitas dan plastisitas serebrovaskular. Latihan menyebabkan otot menghasilkan laktat, yang kemudian dilepaskan ke dalam darah dan melewati BBB melalui MCT yang berbeda ke dalam parenkim otak. Sementara itu, astrosit juga dapat melepaskan laktat selama berolahraga untuk memasok jaringan saraf sebagai respons terhadap neuron yang diaktifkan. Pada BBB mikrovaskulatur, laktat berikatan dengan HCAR1 untuk mengaktifkannya dan menginduksi peningkatan ekspresi VEGF-A di *hippocampal dentate gyrus* (DG), angiogenesis, dan neurogenesis SVZ melalui jalur yang tidak teridentifikasi. Dalam neuron hippocampal, laktat diangkut melintasi membran oleh MCT, mengaktifkan jalur SIRT1/PGC1- $\alpha$ /FNDC5/BDNF melalui jalur yang tidak diketahui, sehingga meningkatkan plastisitas saraf (Huang et al., 2020).

### 2.3.5 Volume, Durasi dan Frekuensi Terapi Olahraga pada Pasien

#### Skizofrenia

Sedikit yang diketahui tentang dosis olahraga (volume, durasi, frekuensi, atau intensitas) yang diperlukan untuk meningkatkan fungsi



kognitif (Ho et al., 2018). Satu meta-analisis pada orang dewasa tua melaporkan bahwa efek yang lebih besar diamati pada Uji Acak Terkendali yakni olahraga dengan durasi 46-60 menit jika dibandingkan dengan olahraga yang berlangsung 15-30 menit dan 31-45 menit dan dalam intervensi yang berlangsung setidaknya > 4 minggu (Erickson et al., 2020; Marquez et al., 2020).

Selain itu, pada penelitian Northey melaporkan bahwa olahraga intensitas sedang selama 45-60 menit per sesi dikaitkan dengan manfaat kognisi pada orang dewasa di atas usia 50 tahun. Meskipun temuan awal ini, heterogenitas dalam parameter dosis di seluruh studi membuat sulit untuk menarik kesimpulan tegas tentang frekuensi, durasi, atau intensitas aktivitas yang diperlukan untuk mencapai peningkatan kognitif untuk semua kelompok usia atau populasi (Erickson et al., 2020; Marquez et al., 2020).

### **2.3.6 Tipe-tipe Olahraga Pada Pasien Skizofrenia**

Upaya untuk mempromosikan aktivitas fisik di antara orang-orang dengan penyakit mental yang serius bukanlah hal baru. Berbagai tingkat keberhasilan telah dilaporkan, dengan program terstruktur, berbasis fasilitas dan perubahan aktivitas gaya hidup moderat seperti pengenalan jalan kaki secara teratur. Namun, dosis minimum latihan dan metode intervensi untuk pasien dengan skizofrenia tetap menjadi masalah mendasar. Pedoman dari *European Psychiatric Association* (EPA) tentang aktivitas fisik untuk penyakit mental yang parah menyarankan latihan

aerobik dengan intensitas sedang hingga kuat dengan frekuensi 2-3 kali seminggu, mencapai 90-150 menit aktivitas fisik sedang hingga berat. Terlepas dari keunggulan pedoman yang disebutkan di atas, tingkat aktivitas ini mungkin berlebihan, dan dalam beberapa kasus bahkan berisiko, bagi pasien dengan skizofrenia yang sebelumnya memiliki gaya hidup yang tidak banyak bergerak dan/atau mereka yang kesehatan fisiknya sangat terganggu oleh komorbiditas somatik. Juga tidak mungkin bahwa satu resep akan cocok untuk semua pasien. Tampaknya lebih logis bahwa resep olahraga untuk pasien dengan skizofrenia harus, seperti resep medis lainnya, disesuaikan dengan kebutuhan setiap pasien dan direvisi secara teratur (Nasution et al., 2021; Viljoen & Roos, 2020).

Individu dengan skizofrenia memiliki tingkat kapasitas aerobik yang lebih rendah daripada populasi umum. Ada bukti bahwa kesehatan mental dan fisik mereka meningkat dengan peningkatan kapasitas aerobik mereka. Misalnya, ada bukti untuk korelasi antara kapasitas aerobik maksimum (*VO2 max*) dan fungsi global, antara peningkatan kapasitas aerobik dan peningkatan subskala psikopatologi umum dan skor total pada *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS), dan antara peningkatan aerobik kebugaran (yaitu peningkatan *VO2 max* dan puncak *VO2*) dan perbaikan klinis dan pengurangan angka kematian. Hal ini menunjukkan bahwa setiap aktivitas fisik yang meningkatkan kapasitas aerobik/kebugaran aerobik termasuk olahraga, seni bela diri, yoga dan tari berpotensi juga

memperbaiki gejala kejiwaan dan komorbiditas skizofrenia (Viljoen & Roos, 2020).

Penelitian	Karakteristik Terapi	Efek Terapi
Tinjauan sistematis dan metaanalisis dari 10 percobaan (385 pasien). Analisis hasil kognitif.	Latihan aerobik: 12,2 (4-24) minggu; 2–4 kali/minggu; 20–60 menit/sesi	Meningkatkan memori kerja, kognisi sosial, dan perhatian/kewaspadaan secara signifikan. Efek pada kecepatan pemrosesan, memori verbal dan visual dan pemecahan masalah tidak signifikan. Efek yang lebih besar dengan dosis olahraga yang lebih tinggi dan keterlibatan profesional olahraga.
Tinjauan sistematis dari tujuh studi (389 pasien). Analisis efek pada gejala, kekuatan dan kebugaran CVS.	Latihan gabungan selama 12 minggu, rata-rata 95 menit aerobik plus latihan kekuatan, dua hari/minggu.	Peningkatan signifikan dalam gejala skizofrenia, kesehatan mental secara keseluruhan dan kekuatan otot (kaki, bicep curl, chest press, leg press). Peningkatan kebugaran CVS secara klinis, tetapi tidak bermakna secara statistik.
Tinjauan sistematis dari enam studi (300 pasien). Analisis PANSS.	Aktivitas fisik ringan hingga sedang 150 menit/minggu, seperti yoga, seni bela diri, olahraga, latihan ketahanan.	Aktivitas fisik secara signifikan meningkatkan skor total PANSS agregat dan skor PANSS gejala positif. Gejala negatif Skor PANSS menunjukkan tren perbaikan yang tidak signifikan.
Tinjauan sistematis dan metaanalisis dari 29 studi (1109 pasien). Analisis efek pada gejala skizofrenia.	Latihan aerobik, latihan anaerobik, dan yoga. Sekitar 360–720 menit/minggu. Total	Latihan lebih unggul daripada kondisi kontrol dalam meningkatkan keparahan gejala total, gejala negatif dan umum, kualitas hidup, fungsi

	durasi sekitar 12 minggu	global dan gejala depresi. Rekomendasi: latihan kelompok yang diawasi, tiga kali/minggu, 30 menit/sesi, selama minimal 12 minggu.
Tinjauan 12 studi tentang BDNF.	Latihan aerobik antara 30 menit akut dan 12 minggu 3 x 60 menit/minggu.	Sembilan dari 12 penelitian menunjukkan peningkatan BDNF. Semua studi 8 minggu menunjukkan efek kognitif positif (peningkatan kinerja kognitif global, memori kerja, kewaspadaan perhatian, penghambatan respons, dll).
Tinjauan dari 18 studi. Analisis perubahan otak yang disebabkan oleh olahraga.	Latihan resistensi dilakukan 1-3 hari/minggu; 30–90 menit/ sesi; 9-52 minggu.	Perubahan fungsional otak, terutama di lobus frontal, disertai dengan perbaikan fungsi eksekutif. Atrofi materi putih yang lebih rendah dan lesi materi putih yang lebih kecil.

**Tabel 4:** Karakteristik Terapi Olahraga Pada Pasien Skizofrenia (Viljoen & Roos, 2020)

### 2.3.7 Efek Olahraga Pada Pasien Skizofrenia

Banyak uji coba terkontrol secara acak dan meta-analisis telah menunjukkan efek positif dari olahraga dalam mengobati skizofrenia. Perbaikan ini termasuk penurunan gejala positif dan negatif, serta peningkatan kualitas hidup. Penelitian telah menunjukkan bahwa olahraga menyebabkan peningkatan plastisitas hipokampus di otak pasien dengan skizofrenia. Hal ini menunjukkan bahwa olahraga dapat digunakan sebagai

bagian dari rencana perawatan yang bermanfaat untuk pasien dengan skizofrenia (Girdler et al., 2019).

### **2.3.7.1 Efek Aktivitas Fisik dan Olahraga Pada Orang Dengan Gangguan Mental**

#### **2.3.7.1.1 Efek Pada Kesehatan Fisik**

Aktivitas fisik merupakan faktor pelindung yang mapan terhadap diabetes, sindrom metabolik, penyakit kardiovaskular, dan semua penyebab kematian pada populasi umum. Diperkirakan, misalnya, bahwa mengurangi tingkat aktivitas fisik sebesar 10% di seluruh dunia akan mengakibatkan lebih dari 500.000 kematian dapat dihindari pada tahun 2008. Orang dengan gangguan mental yang parah, seperti gangguan psikotik, gangguan bipolar, dan depresi, menghabiskan rata-rata dari 7,8 jam dalam perilaku menetap per hari, secara signifikan lebih banyak duduk daripada kontrol yang sesuai dengan usia dan jenis kelamin. Mereka juga menghabiskan rata-rata 38 menit per hari dalam aktivitas fisik sedang hingga berat (95% CI = 32-45), secara signifikan lebih rendah dari kontrol. Selain itu, mereka 50% lebih kecil kemungkinannya untuk memenuhi pedoman aktivitas fisik (OR = 1,5; 95% CI = 1,1-2,0) dibandingkan dengan kontrol. Di antara individu dengan gangguan mental, tingkat aktivitas fisik yang lebih rendah dikaitkan dengan menjadi laki-laki, lajang, menganggur, pendidikan lebih sedikit, indeks massa tubuh (BMI) lebih tinggi, durasi penyakit lebih lama, penggunaan obat antidepresan dan antipsikotik, dan

memiliki kebugaran kardiorespirasi yang lebih rendah. Khususnya, beberapa perbedaan diamati di seluruh diagnosis. Orang dengan skizofrenia adalah yang paling tidak aktif, sedangkan orang dengan gangguan bipolar adalah yang paling aktif secara fisik, meskipun orang dengan gangguan bipolar adalah yang melaporkan tingkat perilaku menetap yang lebih tinggi (Schuch & Vancampfort, 2021).

Literatur telah menunjukkan bahwa program latihan menghasilkan pengurangan berat badan, lingkaran pinggang, *Body Mass Index* (BMI), jaringan adiposa epikardial, dan jaringan adiposa subkutan pada orang dengan depresi. Juga, program konseling gaya hidup, termasuk promosi aktivitas fisik dan program latihan, adalah intervensi yang paling efektif untuk penurunan berat badan (standardized mean difference [SMD] = -0,98), diikuti oleh psikoedukasi (SMD = -0,77), pada orang dengan skizofrenia. Perubahan profil lipid, penanda yang terkait dengan insiden penyakit kardiovaskular, dan mortalitas kardiovaskular juga terbukti. Pada orang dengan depresi, olahraga secara signifikan meningkatkan kadar lipoprotein densitas tinggi. Intervensi gaya hidup juga terbukti efektif dalam mengurangi trigliserida, kolesterol total, dan kolesterol lipoprotein densitas rendah (SMD mulai dari -0,35 hingga -0,37) pada orang dengan skizofrenia. Terakhir, intervensi olahraga menghasilkan peningkatan besar dalam kapasitas olahraga pada orang dengan gangguan mental, faktor risiko independen lain untuk kematian kardiovaskular. Misalnya, meta-analisis dari uji coba terkontrol secara acak (RCT) menunjukkan bahwa intervensi

olahraga yang dipromosikan meningkat setara dengan 3 mL/kg/menit pada orang dengan depresi dan 2,79 mL/kg/menit pada orang dengan skizofrenia. Peningkatan kapasitas aerobik ini bermakna secara klinis, karena terkait dengan penurunan semua penyebab dan mortalitas penyakit kardiovaskular. Lebih khusus lagi, peningkatan 3,5 mL/kg/menit dikaitkan dengan penurunan masing-masing 13 dan 15% dalam risiko semua penyebab kematian dan penyakit kardiovaskular (Schuch & Vancampfort, 2021).

### **2.3.7.1.2 Efek Pada Kesehatan Mental**

#### **2.3.7.1.2.1 Efek Struktural dan Neuroplastisitas**

Pajonk dkk. menunjukkan dalam uji coba terkontrol secara acak bahwa 3 bulan pelatihan latihan aerobik pada pasien dengan skizofrenia (bersepeda intensitas sedang) meningkatkan volume hipokampus sebesar 12% dibandingkan dengan tidak ada perbaikan (-1%) pada kelompok non-olahraga ( $P = 0,002$ ). Selanjutnya, perubahan volume hipokampus pada kelompok latihan berkorelasi secara signifikan dengan peningkatan kebugaran aerobik, diukur dengan perubahan konsumsi oksigen. Peningkatan skor tes memori jangka pendek juga secara signifikan berkorelasi dengan perubahan volume hipokampus untuk kelompok total, menunjukkan korelasi klinis antara fungsi memori, volume hipokampus dan kebugaran fisik. Pasien dalam kelompok latihan aerobik mengalami peningkatan 34% dalam skor tes memori jangka pendek, sedangkan skor

kelompok kontrol menurun sebesar 17%. Temuan ini menunjukkan bahwa hippocampus pada pasien dengan skizofrenia mempertahankan tingkat plastisitas dalam menanggapi latihan aerobik, meningkatkan volume dengan perbaikan terkait dalam memori dan gejala (Firth et al., 2018; Girdler et al., 2019).

Uji acak terkontrol lainnya pada pasien skizofrenia kronis baik enam bulan latihan aerobik atau "perawatan seperti biasa", menemukan bahwa kelompok latihan telah meningkatkan integritas *white matter* di sejumlah saluran serat yang berhubungan dengan fungsi motorik, saluran yang juga terlibat dengan perhatian, memori dan fungsi eksekutif. Selain itu, telah diamati bahwa olahraga menginduksi peningkatan kadar serum BDNF serta meningkatkan fungsi neurokognitif pada pasien dengan skizofrenia setelah 12 minggu program latihan (Girdler et al., 2019).

#### **2.3.7.1.2.2 Kognitif**

Gangguan kognitif yang mencakup beberapa domain adalah aspek yang melemahkan skizofrenia yang pengobatannya belum ditemukan secara efektif. Dalam sebuah meta-analisis, Firth et al. menunjukkan bahwa latihan fisik mampu secara signifikan meningkatkan kognisi global pada pasien dengan skizofrenia dibandingkan dengan kontrol ( $g = 0,33$ , 95% CI = 0,13-0,53,  $P = 0,001$ ) dalam 10 penelitian dengan total 385 peserta. Selain itu, para peneliti menemukan bahwa program latihan yang diawasi oleh profesional aktivitas fisik secara signifikan lebih efektif daripada yang



tidak dalam meningkatkan kognisi global ( $P < 0,001$ ), kemungkinan karena peningkatan partisipasi latihan oleh subjek. Secara khusus, para peneliti menemukan bahwa olahraga sangat bermanfaat dalam meningkatkan kognisi sosial ( $g = 0,71$ ), memori kerja ( $g = 0,39$ ) dan perhatian ( $g = 0,66$ ). Satu hipotesis adalah bahwa peningkatan kognisi yang terlihat setelah latihan aerobik dapat disebabkan oleh peningkatan BDNF yang mengarah pada peningkatan neurogenesis dan kinerja kognitif. Namun, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menjelaskan mekanisme potensial bagaimana olahraga meningkatkan fungsi kognitif pada skizofrenia (Girdler et al., 2019).

Dalam analisis ini, olahraga memiliki efek terbesar dalam meningkatkan kognisi sosial, sebuah temuan yang memiliki potensi manfaat besar bagi pasien dengan skizofrenia. Dalam skizofrenia, peningkatan kognisi sosial telah dikaitkan dengan peningkatan pekerjaan, hidup mandiri, dan kemampuan untuk berfungsi dalam masyarakat. Oleh karena itu, olahraga memiliki potensi untuk meningkatkan defisit kognitif sosial dan hasil psikososial, fungsional, dan sosio-kerja untuk orang dengan skizofrenia. Temuan ini semakin diperkuat oleh studi cross-sectional yang menemukan kebugaran aerobik secara signifikan berkorelasi dengan kinerja dalam domain kognitif penalaran, pemecahan masalah, kecepatan pemrosesan, kognisi sosial dan memori kerja, serta dengan fungsi sehari-hari secara keseluruhan pada pasien ini (Girdler et al., 2019).

### **2.3.7.1.2.3 Gejala Klinis**

Gejala positif skizofrenia dapat diobati secara efektif dengan obat antipsikotik, tetapi gejala negatif lebih sulit untuk dihilangkan. Selain itu, gejala negatif pada skizofrenia telah dikaitkan secara signifikan dengan hasil fungsional yang lebih buruk. Dalam meta-analisis skala besar, Dauwan et al. menemukan bahwa latihan fisik memiliki efek yang signifikan secara keseluruhan pada peningkatan gejala klinis skizofrenia pada total 1.109 pasien. Latihan secara signifikan lebih unggul daripada kontrol dalam meningkatkan keparahan gejala total ( $g = 0,32$ ,  $P < 0,001$ ), gejala negatif ( $g = 0,49$ ,  $p < 0,001$ ), dan gejala positif ( $g = 0,32$ ,  $p < 0,01$ ). Yoga, khususnya, meningkatkan memori jangka panjang. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa olahraga dapat meningkatkan gejala klinis, fungsi global, kualitas hidup, dan gejala depresi pada skizofrenia. Secara khusus, ukuran efek terbesar terlihat dengan perbaikan gejala negatif, yang memiliki implikasi yang menjanjikan untuk hasil fungsional masa depan pasien ini (Girdler et al., 2019).

Latihan mampu mengurangi gejala skizofrenia dalam penelitian lain juga. Dalam uji klinis acak multicenter, Sheewe et al. membandingkan efek olahraga dua kali seminggu versus terapi okupasi pada kesehatan mental pasien skizofrenia. Mereka menemukan bahwa terapi olahraga secara signifikan mengurangi gejala skizofrenia berdasarkan Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) ( $P = 0,001$ ) dibandingkan dengan terapi okupasi.

Gejala depresi juga menurun secara signifikan pada kelompok latihan ( $P = 0,012$ ) (Girdler et al., 2019).

#### 2.3.7.1.2.4 Gejala Depresi

Terdapat efek positif dari terapi olahraga khususnya pada gejala depresi untuk pasien skizofrenia. Terapi tambahan dengan latihan fisik pada pasien dengan gangguan otak kronis tampaknya aman dan memiliki efek menengah pada kualitas hidup dan efek menguntungkan yang besar pada gejala depresi, dengan korelasi dosis-respons positif. Bukti kemanjuran pada kognisi kecil, tetapi relevan secara klinis. Oleh karena itu, untuk meningkatkan status kesehatan pasien dengan gangguan otak kronis, terapi olahraga sebagai latihan tambahan harus dipertimbangkan sebagai bagian penting dari pengobatan (Dauwan et al., 2021).

Efek Olahraga	Penelitian
Meningkatkan perhatian, kecepatan pemrosesan, memori dan fungsi eksekutif.	Smith, dkk (2011)
Meningkatkan volume hipokampus dan aliran darah.	Pajonk, dkk (2010) Erickson, dkk (2011) Van Praag (2008)
Merangsang neurogenesis, memodulasi plastisitas sinaptik.	Erickson, dkk (2011) Van Praag (2008)
Meningkatkan faktor pertumbuhan seperti BDNF yang terlibat dalam mengoptimalkan fungsi otak.	Kim, dkk (2014)
Peningkatan memori jangka pendek.	Pajonk, dkk (2010)
Meningkatkan integritas materi putih di saluran yang berhubungan dengan fungsi motorik, perhatian, memori dan fungsi eksekutif.	Svatkova, dkk (2015)
Meningkatkan kognisi global di bidang kognisi sosial, memori kerja dan perhatian.	Firth, dkk (2016)

Meningkatkan domain kognitif penalaran, pemecahan masalah, kecepatan pemrosesan, kognisi sosial, memori kerja, dan fungsi sehari-hari.	Kimhy, dkk (2015)
Memperbaiki total keparahan gejala ( $g = 0,32$ , $P < 0,001$ ), gejala negatif ( $g = 0,49$ , $p < 0,001$ ), dan gejala positif ( $g = 0,32$ , $p < 0,01$ ).	Dauwan, dkk (2016)
Memperbaiki gejala depresi.	Scheewe, dkk (2013)
Peningkatan kesehatan fisik; penurunan berat badan.	Schuch, dkk (2016)

**Tabel 5:** Efek Olahraga Pada Skizofrenia (Girdler et al., 2019)

## 2.4 Tinjauan Umum *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF)

BDNF yang disekresikan dari sistem saraf pusat dan jaringan perifer adalah protein dari keluarga neurotropin, termasuk faktor pertumbuhan saraf, neurotropin-3 dan neurotropin-4/5. Struktur ini yang disintesis dalam bentuk pre-pro-BDNF di retikulum endoplasma dan yang bergerak ke jaringan trans-golgi melalui badan Golgi, disekresikan sebagai BDNF matang atau pro-BDNF dan disimpan dalam trombosit pada suhu tingkat tinggi. BDNF, dengan sumber neuron, mikroglia dan astrosit di otak, juga disekresikan dari endotel vaskular, limfosit dan otot polos/lurik. *Tropomyosin receptor kinase B* (TrkB), salah satu reseptor BDNF, berikatan dengan BDNF matang sementara p75 (reseptor faktor pertumbuhan saraf afinitas rendah) berikatan dengan pro-BDNF. (Gökçe et al., 2019)

BDNF pertama kali diisolasi dari jaringan otak babi pada tahun 1982 dan terdeteksi dalam darah manusia pada tahun 1995. Telah dilaporkan plasma BDNF telah dikaitkan dengan usia, jenis kelamin, dan indeks massa tubuh. BDNF adalah protein yang mempengaruhi kelangsungan hidup

neuron, neurogenesis dan neuroplastisitas di sistem saraf pusat dan berperan dalam diferensiasi sel, pertumbuhan akson dan dendrit, pembentukan sinaps dan plastisitas sinaptik, serta ekspresi dan pelepasannya terkait dengan aktivitas neuron. BDNF sangat penting untuk pembentukan sinaptik dalam konduksi neuron dopaminergik, glutamatergik dan serotonergik dan proses kognitif. Efek utama BDNF adalah pada fungsi sinaptik dan morfologi neuron dengan cara spesifik wilayah. Ini bertanggung jawab untuk memori jangka pendek dan potensiasi memori jangka panjang dan melakukan tugas-tugas yang berkaitan dengan mengingat, kognisi, keadaan emosional, arah spasial, dan pembelajaran. BDNF *messenger ribonukleat acid* (mRNA) telah banyak diamati di hipokampus dan korteks serebral. Vesikel yang mengandung DNF ditemukan di terminal aksonal dan dendrit, dan BDNF juga disekresikan dari astrosit. Studi yang melaporkan manfaat kognitif dari olahraga menunjukkan bahwa BDNF terlibat dalam mekanisme ini. Penelitian pada hewan menunjukkan bahwa aktivasi reseptor BDNF dan *tropomyosin receptor kinase B* (TrkB) meningkat di berbagai daerah otak selama dan setelah latihan, sementara penelitian pada manusia mendeteksi BDNF perifer dalam serum dan plasma dan menemukan hubungan antara kadar BDNF serebral dan perifer, yang bervariasi sesuai dengan jenis, durasi dan frekuensi latihan dalam studi yang berbeda. (Gökçe et al., 2019)

### **2.4.1 Hubungan BDNF, Olahraga dan Laktat**

Beberapa percobaan telah menggunakan laktat darah untuk memantau intensitas latihan. Studi-studi ini menunjukkan bahwa konsentrasi laktat yang lebih tinggi dikaitkan dengan peningkatan plasma BDNF dan/atau kadar serum. Selain itu, bukti saat ini menunjukkan bahwa latihan interval intensitas tinggi membangkitkan tingkat BDNF yang lebih besar dibandingkan dengan latihan berkelanjutan sedang dan/atau intensif. Untuk waktu yang lama, laktat hanya dianggap sebagai produk limbah dari metabolisme anaerobik. Namun saat ini, jelas bahwa laktat adalah molekul pensinyalan penting yang terlibat dalam beberapa proses metabolisme. Pasokan energi untuk berolahraga terutama didasarkan pada tiga jalur: (i) ATPkreatininase, (ii) glikolisis, dan (iii) fosforilasi oksidatif. Laktat diproduksi oleh oksidasi glukosa ketika penyerapan oksigen rendah, dan dapat menahan asidosis. Laktat yang terakumulasi dapat diangkut ke hati (dimana laktat disintesis menjadi glukosa melalui glukoneogenesis) atau dapat langsung digunakan sebagai bahan bakar oleh otot, jantung, dan otak. Selama latihan akut laktat terakumulasi tergantung pada intensitas dan durasi latihan. Ambang laktat (juga disebut ambang anaerobik) didefinisikan sebagai tingkat aktivitas fisik tertinggi yang dapat dicapai tanpa akumulasi laktat dan merupakan prediktor tingkat kebugaran individu. Latihan fisik dapat meningkatkan tingkat kebugaran dan dapat meningkatkan ambang laktat.

Laktat dapat melewati penghalang darah-otak (BBB) mencapai neuron melalui pengangkut monokarboksilat (MCT). MCT 2 adalah transporter utama dalam neuron sedangkan MCT 4 hanya diekspresikan dalam astrosit. Astrosit memiliki interaksi kompleks dengan neuron. Mereka terlibat dalam kontrol volume sel, metabolisme energi dan homeostasis ionik. Astrosit menunjukkan gradien glukosa dengan konsentrasi glukosa tinggi dekat dengan BBB dan konsentrasi glukosa rendah dekat dengan neuron. Gradien ini memungkinkan transfer glukosa cepat ke neuron. Selain itu, astrosit dapat menyimpan glikogen dan mendukung metabolisme energi saraf (Müller et al., 2020).

Selain itu, Pellerin et al., mengusulkan transportasi laktat astrosit-saraf selama neurotransmisi rangsang. Di sini laktat diangkut dari astrosit ke neuron melalui MCT di mana laktat diubah menjadi piruvat dan memasuki siklus asam trikarboksilat. Laktat di neuron dapat berasal dari metabolisme astrosit atau dari aktivitas otot perifer. Selain itu, neuron *in vitro* lebih menyukai laktat daripada glukosa. Penelitian saat ini menunjukkan bahwa transportasi laktat dari astrosit ke neuron memainkan peran penting dalam pembentukan memori dan bisa menjadi penghubung antara olahraga dan neuroplastisitas. Penghambatan farmakologis MCT 2 secara ireversibel merusak memori jangka panjang. Van de Hall dkk. telah menunjukkan bahwa serapan laktat di otak meningkat dari 8% saat istirahat hingga 20% selama latihan. Selain itu, Kempainen et al. melaporkan metabolisme laktat yang lebih tinggi pada orang dewasa sehat yang terlatih

dibandingkan dengan kontrol. Pada hewan pengerat, satu kali latihan dapat menginduksi up-regulasi MCT. Proia et al., berhipotesis bahwa olahraga dapat meningkatkan kadar BDNF dan factor pertumbuhan lainnya seperti insulin-like growth factor 1 (IGF-1) dan faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) (Müller et al., 2020).

Namun, interaksi antara kadar laktat dan BDNF belum terselesaikan dengan baik. Mekanisme potensial yang menghubungkan kedua molekul dapat berupa (i) aktivasi reseptor NMDA yang diatur laktat dan sebagai konsekuensinya meningkatkan kadar kalsium intraseluler, (ii) kaskade pensinyalan yang diprakarsai oleh pengikatan laktat ke reseptor berpasangan G-protein yang berbeda (GPCR), dan (iii) melalui aktivasi *silent information regulator 1* (SIRT1) dari jalur PGC1 $\alpha$ /FNDC5/BDNF (Müller et al., 2020).

(i) Yang et al., melaporkan bahwa laktat mempromosikan ekspresi gen terkait plastisitas dengan mempotensiasi aktivitas reseptor glutamat NMDA di neuron. Selanjutnya, laktat meningkatkan NADH intraseluler dan kadar kalsium. Ini bisa menjadi mekanisme sentral untuk neuroplastisitas yang diinduksi oleh laktat dari astrosit. Selain itu, peningkatan kalsium intraseluler setelah aktivitas reseptor NMDA yang diinduksi laktat dapat menjadi penghubung antara olahraga dan ekspresi BDNF (Müller et al., 2020).

(ii) Laktat dapat berikatan dengan GPCR81 (juga dikenal sebagai reseptor asam hidroksikarboksilat [HCAR1]) pada neuron dan di BBB. Lauritzen et

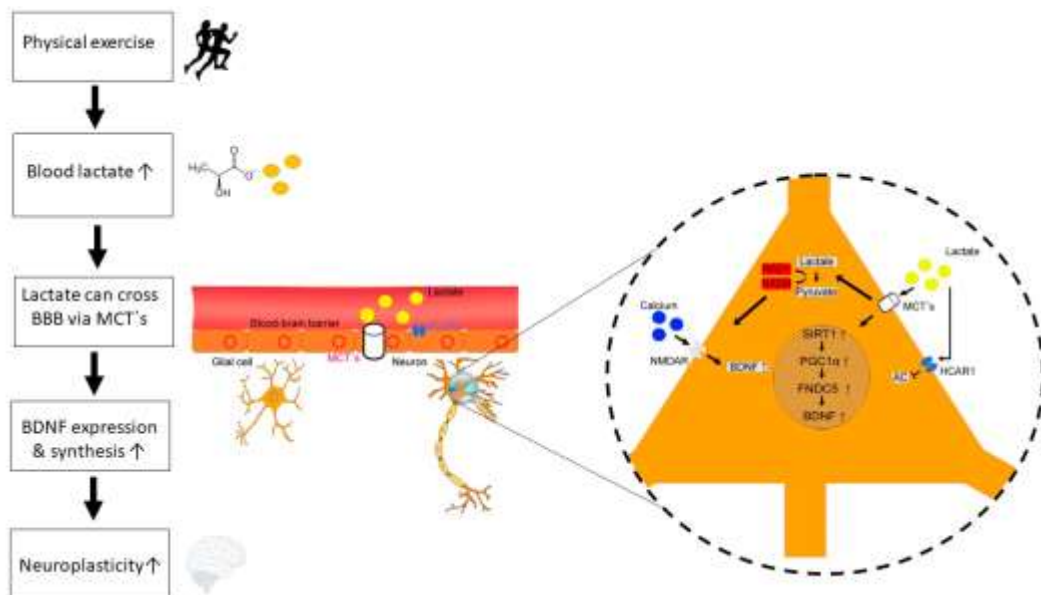


al., telah menunjukkan, bahwa HCAR1 di BBB sangat penting untuk memediasi efek olahraga pada angiogenesis pada model tikus. Selain itu, pengikatan laktat ke HCAR1 pada neuron menghambat adenilat siklase dan dengan demikian menurunkan cAMP, mengakibatkan penurunan aktivitas saraf dan regulasi gen. Di sini, laktat dapat memiliki fungsi metabolisme dan pengaturan dalam mengontrol aliran darah dan fungsi sinaptik. Selanjutnya, laktat dapat mempengaruhi penyerapan prostaglandin E2 dan dengan demikian mempengaruhi vasodilatasi. Potensi modulasi negatif produksi BDNF oleh laktat melalui HCAR1 harus diperiksa lebih dekat di masa depan (Müller et al., 2020).

(iii) Laktat dapat menginduksi jalur PGC1 $\alpha$ /FNDC5/BDNF melalui aktivasi SIRT1. El Hayek et al., telah menunjukkan, bahwa latihan sukarela meningkatkan ekspresi BDNF *hippocampal* dan meningkatkan memori dan pembelajaran dengan cara yang bergantung pada laktat pada hewan pengerat. Selain itu, mereka telah menunjukkan bahwa infus laktat intraperitoneal pada tikus menginduksi aktivitas SIRT1 dan dengan demikian meningkatkan jalur PGC1 $\alpha$ /FNDC5/BDNF yang menghasilkan peningkatan pembelajaran spasial dan retensi memori (Müller et al., 2020).

Schiffer dkk menyelidiki apakah infus laktat saat istirahat dapat meningkatkan konsentrasi darah BDNF pada orang dewasa muda. Metode klem laktat adalah metode mapan untuk menguji (saraf) efek fisiologis laktat tanpa merangsang latihan fisik. Setelah infus larutan natrium-laktat 4 molar,

kadar serum dan laktat BDNF meningkat secara signifikan dan kembali ke nilai awal saat follow-up. Mekanisme potensial peningkatan serum BDNF setelah infus laktat dapat berupa (i) ekspresi BDNF yang didorong oleh laktat atau (ii) pelepasan BDNF dari trombosit (dalam konteks gangguan gas darah) (Müller et al., 2020).



Gambar 5. Mekanisme potensial interaksi laktat-BDNF setelah latihan fisik. Latihan fisik dikaitkan dengan peningkatan kadar laktat yang bergantung pada intensitas. Laktat dapat melintasi penghalang darah-otak (BBB) melalui transporter monokarboksilat yang berbeda (MCT). Selanjutnya, pengikatan laktat pada reseptor asam hidroksikarboksilat (HCAR1) di BBB dapat menginduksi angiogenesis. Dalam neuron, laktat memberikan beberapa efek neurotropik dan metabolik melalui transpor transmembran melalui MCT dan pengikatan langsung ke HCAR1. Pertama, pengikatan laktat ke HCAR1 pada neuron menghambat adenilat siklase (AC) dan dengan demikian menurunkan cAMP, menghasilkan penurunan ekspresi BDNF dan fungsi pengaturan dalam kontrol aliran darah, dan fungsi sinaptik. Kedua, laktat dapat menginduksi jalur PGC1 $\alpha$ /FNDC5/BDNF melalui aktivasi SIRT1. Ketiga, laktat meningkatkan NADH intraseluler, menghasilkan peningkatan kadar kalsium dan ekspresi gen BDNF. BDNF yang dirilis kemudian dapat meningkatkan neuroplastisitas melalui mekanisme neurobiologis yang berbeda (misalnya, neurogenesis, sinaptogenesis, pertumbuhan duri dendritik, potensiasi jangka panjang [LTP]) (Müller et al., 2020).

## 2.4.2 Hubungan BDNF, Olahraga dan Skizofrenia

BDNF yang meningkatkan ekspresi reseptor dopamin di otak dengan meniru efek obat antipsikotik, dilaporkan dapat menurunkan mood manik. Demikian pula, penelitian pada pasien skizofrenia telah menunjukkan bahwa olahraga meningkatkan kemampuan kognitif dan kesehatan fisik

dan bahwa BDNF tingkat rendah dikaitkan dengan gejala negatif dan dapat berkontribusi pada psikopatologi penyakit. BDNF didistribusikan secara luas ke seluruh sistem saraf pusat dan berperan dalam berbagai gangguan kejiwaan, gangguan dalam pensinyalan BDNF tidak spesifik untuk skizofrenia. Namun, mengingat efek BDNF pada plastisitas dan viabilitas neuron dopaminergik, serotonergik, dan kolinergik neuron, dan pentingnya semua jalur ini dalam patofisiologi skizofrenia, dapat disimpulkan bahwa BDNF dapat menjadi penanda biologis yang berguna untuk status klinis dan/atau prognosis dengan penyakit ini (Gökçe et al., 2019).

Peningkatan tingkat BDNF perifer dan temuan kinerja kognitif yang ditingkatkan sebagai respons terhadap olahraga mendukung gagasan bahwa olahraga dapat meningkatkan mekanisme neurotrofik dan neuroprotektif, dan dengan demikian mengarah pada peningkatan gejala skizofrenia. Salah satu cara yang memungkinkan di mana latihan aerobik memperbaiki gejala skizofrenia adalah dengan meningkatkan efikasi obat dengan mempengaruhi farmakokinetik antipsikotik, misalnya dengan mengubah distribusi obat dan mengurangi ekskresi obat. BDNF adalah neurotropin yang tidak hanya terkait dengan perlindungan dan perkembangan saraf tetapi juga efektif dalam regulasi sinaptik, pembelajaran, dan memori. Karena BDNF memainkan peran penting dalam mengatur plastisitas sinaptik, defisit skizofrenia dapat dipahami dalam konteks pembelajaran dan mekanisme memori molekuler dan seluler (Gökçe et al., 2019; R. R. Nieto et al., 2021).

Mengenai patogenesis skizofrenia, khususnya faktor perkembangan saraf dan terkait neurotoksisitas, neurotropin, seperti BDNF dapat memberikan kerangka penjelasan pada tingkat molekuler dan seluler. Perubahan sinaptik yang terjadi karena masalah ekspresi BDNF dapat mengubah jalur neurotransmitter yang secara klasik terlibat dalam patofisiologi skizofrenia; misalnya, sistem dopaminergik dan asam gamma-aminobutirat (GABA). Ekspresi mRNA BDNF dan TrkB abnormal di hipokampus individu dengan skizofrenia dan gangguan mood menunjukkan bahwa fitur utama transmisi sinyal hipokampus dan plastisitas dapat terpengaruh pada gangguan mental utama ini (Gökçe et al., 2019).

Pada pasien dengan skizofrenia, defisiensi pensinyalan BDNF yang dimediasi oleh reseptor TrkB dapat mengakibatkan penurunan sintesis GABA di korteks prefrontal dorsolateral. Hal ini dapat menyebabkan perubahan penghambatan perisomatik neuron piramidal dengan mengurangi aktivitas neuron gamma pada frekuensi sinkron yang diperlukan untuk memori kerja. Konsisten dengan literatur, Nuechterlain et al. menunjukkan bahwa latihan aerobik meningkatkan tingkat BDNF perifer pada pasien dengan skizofrenia dan meningkatkan temuan memori kerja .(Gökçe et al., 2019)

Dalam gejala negatif skizofrenia, mekanisme disfungsi glutamat terlibat, dan peningkatan fungsi glutamat terbukti memiliki potensi untuk mengurangi gejala tersebut. BDNF dapat secara langsung mengubah pensinyalan glutamat dengan mengubah ekspresi subunit reseptor

glutamat dan protein pengatur  $Ca^{2+}$ . Ini juga dapat berdampak pada pensinyalan glutamat dengan menginduksi produksi enzim antioksidan, protein pengatur energi, dan anggota keluarga Bcl2 antiapoptosis. Glutamat merangsang produksi BDNF, yang pada gilirannya mempengaruhi sensitivitas glutamat neuronal, homeostasis  $Ca^{2+}$ , dan plastisitas. Dalam studi awal yang meneliti hubungan antara sistem glutamatergik dan BDNF, BDNF matang dilaporkan menginduksi efek cepat dari sekresi glutamat dan efek jangka pendek dan panjang dari respons pasca sinaptik terhadap neurotransmiter. Sebuah studi yang berfokus pada efek akut BDNF pada neuron hipokampus tikus menemukan bahwa transmisi sinaptik glutamatergik meningkat pada 30% sel, tetapi peningkatan ini tidak terlihat ketika reseptor TrkB dihambat. Data ini menunjukkan bahwa modifikasi prasinaptik efektif dalam meningkatkan transmisi sinaptik glutamatergik, dan BDNF terlibat dalam modulasi ini. Meskipun penelitian yang termasuk dalam tinjauan ini tidak memeriksa keadaan gejala negatif pada skizofrenia, peningkatan fungsi kognitif disertai dengan peningkatan BDNF. Keadaan klinis yang membaik ini dapat dijelaskan dengan latihan aerobik yang meningkatkan penggunaan glutamat oleh otak (Gökçe et al., 2019).

Penurunan kadar BDNF serum telah terbukti berkorelasi dengan kecepatan pemrosesan, perhatian, fungsi eksekutif, dan kinerja yang buruk dalam memori kerja, dan hubungan antara BDNF serum dan kinerja tes kognitif telah ditekankan. Dalam studi skizofrenia yang termasuk dalam tinjauan ini, peningkatan tingkat BDNF melalui olahraga disertai dengan

peningkatan fungsi kognitif tampaknya konsisten dengan literatur. Latihan mungkin terlibat dalam proses ini melalui aktivitas saraf yang diinduksi oleh latihan, dan itu dapat mengubah temuan kinerja kognitif. Demikian pula, mengingat penurunan kesehatan fisik yang terkait dengan kurangnya aktivitas fisik pada skizofrenia mengurangi harapan hidup rata-rata 10 hingga 15 tahun karena bunuh diri, adalah mungkin untuk berkomentar bahwa olahraga juga berpengaruh pada harapan hidup (Gökçe et al., 2019; R. R. Nieto et al., 2021)

## **2.5 Schizophrenia Cognitive Rating Scale versi Indonesia (SCoRS v BI)**

*Schizophrenia Cognitive Rating Scale* (SCoRS) adalah suatu skala pengukuran yang berbasis pada wawancara dan berfokus pada fungsi sehari-hari. SCoRS terdiri dari 20 item pertanyaan yang harus ditanyakan oleh pewawancara kepada pasien dan informan pada suatu wawancara yang terpisah. Informan adalah orang yang mempunyai hubungan dan atau mempunyai sejumlah kontak atau interaksi sehari hari dengan pasien. Informan bisa anggota keluarga, teman, petugas sosial, perawat, dan lain-lain. Setiap item pertanyaan dinilai dengan 4 poin skala pengukuran, yaitu: 1: tidak ada; 2: ringan; 3: sedang; 4: parah. Ada juga kemungkinan memasukkan skala N/A (*non-applicable*) apabila karena sesuatu hal yang berhubungan dengan kondisi pasien, pertanyaan ini tidak bisa diterapkan (Keefe et al., 2006).

Selain 20 item pertanyaan, ada juga penilaian skala fungsi global (1-10), yang harus dilengkapi oleh pewawancara pada akhir wawancara. Penilaian skala fungsi global inilah yang dipakai untuk menilai ada tidaknya disfungsi kognitif pada pasien skizofrenia, di mana 1 adalah tidak ada disfungsi kognitif, dan 10 adalah disfungsi kognitif yang paling parah (Keefe et al., 2006).

SCoRS versi Indonesia (SCoRS v BI) telah divalidasi oleh Herdaetha dan Raharjo (2008) dengan hasil sebagai berikut:

1) Dalam uji validitas tiap butir pertanyaan yang ditujukan kepada pasien, 6 butir pertanyaan (30 %) memiliki nilai validitas tinggi dan 14 butir pertanyaan (70 %) memiliki nilai validitas sangat tinggi. Nilai reliabilitas (*Cronbach's Alpha*) sebesar 0,976, menunjukkan bahwa instrumen SCoRS v BI tersebut sangat reliabel.

2) Dalam uji validitas tiap butir pertanyaan yang ditujukan kepada informan, 7 butir pertanyaan (35 %) memiliki nilai validitas tinggi dan 13 butir pertanyaan (65 %) memiliki nilai validitas sangat tinggi. Nilai reliabilitas (*Cronbach's Alpha*) sebesar 0,977, menunjukkan bahwa instrumen SCoRS v BI tersebut sangat reliabel.

3) Dalam uji sensitivitas dan spesifisitas juga didapatkan nilai yang tinggi yaitu sensitivitas sebesar 92,8% dan spesifisitas sebesar 93,7%. Ini menunjukkan bahwa instrumen SCoRS v BI dapat mengukur fungsi kognitif pasien skizofrenia dengan benar (Rahardjo et al., 2008).