

TESIS

**PENGARUH SWITCHING RISPERIDONE PADA PERBAIKAN GEJALA NEGATIF
DAN *INTERLEUKIN-6* (IL6) PASIEN SKIZOFRENIA YANG MENDAPAT TERAPI
HALOPERIDOL**

Disusun Dan Diajukan Oleh

**MASITAH
C065182002**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
BAGIAN ILMU KEDOKTERAN JIWA
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**PENGARUH SWITCHING RISPERIDONE PADA PERBAIKAN GEJALA NEGATIF
DAN *INTERLEUKIN-6* (IL6) PASIEN SKIZOFRENIA YANG MENDAPAT TERAPI
HALOPERIDOL**

KARYA AKHIR

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis

**Program Studi
Spesialis Kedokteran Jiwa**

Disusun dan Diajukan oleh :

MASITAH

Kepada

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

LEMBAR PENGESAHAN

**PENGARUH SWITCHING RISPERIDONE PADA PERBAIKAN GEJALA NEGATIF
DAN INTERLEUKIN-6 (IL-6) PASIEN SKIZOFRENIA YANG MENDAPAT TERAPI
HALOPERIDOL**

*Effect of Switching Risperidone on Improvement of Negative Symptoms and
decrease IL-6 levels in Schizophrenia Patients Receiving Haloperidol Therapy*

Disusun dan diajukan oleh:

MASITAH
C065182002

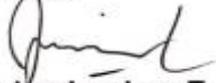
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis-I Ilmu Kedokteran Jiwa
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal **22 Februari 2023**

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing Utama,



Prof. dr. Andi Jayalangkara Tanra, Ph.D, Sp.KJ(K)
NIP. 19560221 198702 1 001

Pembimbing Pendamping

dr. Kristian Liaury, Ph.D, Sp.KJ

Ketua Program Studi



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

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin



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

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Masitah
NIM : C065182002
Program Studi : Spesialis Kedokteran Jiwa

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis yang saya susun berjudul "Pengaruh Switching Risperidone Pada Perbaikan Gejala Negatif dan Interleukin-6 (IL-6) Pasien Skizofrenia Yang Mendapat Terapi Haloperidol" 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, 10 Maret 2023

Yang Menyatakan,



Masitah

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 Switching Risperidone Pada Perbaikan Gejala Negatif dan Interleukin-6 (IL-6) Pasien Skizofrenia Yang Mendapat Terapi Haloperidol" 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 **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, Penasehat Akademik sekaligus Penguji **Dr.dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ** atas arahan dan bimbingannya selama proses pendidikan serta Sekretaris Program Studi Spesialis Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin , **dr. Erlyn Limoa, Sp.KJ, Ph.D** atas arahan dan bimbingannya selama proses pendidikan.
6. Ketua Komisi Penasehat penulis **Prof. dr. Andi Jayalangkara Tantra, Ph.D, Sp.KJ(K)** atas arahan dan bimbingannya selama proses pendidikan.
7. **Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes** sebagai Pembimbing Metodologi Penelitian dan **dr. Yanti Leman, Sp.KK** sebagai Penguji yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga tanpa kenal lelah memberikan bimbingan kepada penulis dalam proses penyusunan tesis ini.
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.

10. Kedua orang tua penulis Ayahanda **H. Umar Sidiq**, Ibunda **Hj. Norhaya** atas kasih sayang, dukungan, dan terutama doa yang senantiasa diberikan sehingga penulis bisa melewati masa pendidikan ini. Suami tercinta **Ir. Andi Ihsan, ST, M.M** beserta anak-anakku tersayang **A. Ahsan Alfatih** dan **Andi Almeera Najwa Nur Ihsan** atas cinta dan kesabaran selama penulis menjalani proses pendidikan. Saudara- saudari tercinta **dr. Sulaiman Umar, Nur Andi Arina Sulaiman Arsyad, drg. Karniah Umar, Riswan Syam, SE, Ziyah Nafisah, S.Ked, Putri Nur Azizah** atas semangat yang selalu diberikan.

11. Teman-teman terdekat **dr. Aulya Fadillah Lompi, dr. Musfiqoh Tusholehah, dr. Ahmad Rais Dahyar** 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. Sri Purwatiningsih, Sp.KJ, dr. Musta'ina**. 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 kritikserta saran yang membangun sangat diharapkan demi perbaikan lebih lanjut.

Makassar, Februari 2023

Masitah

BIODATA PENULIS

- Nama Lengkap : dr. Masitah
- Tempat, tanggal lahir : Pagatan, 02 Mei 1984
- Jenis Kelamin : Perempuan
- NIK : 7371144205840011
- Status Perkawinan : Menikah
- Agama : Islam
- Hobi : *kuliener*

- Alamat : Jl. Andi Jemma, Kompleks Metropolitan Residence Blok E no 7. Makassar 90222, Sulawesi Selatan.
- No. HP : 081342792013
- Email : masitahihsan1@gmail.com
- Lulusan : Fakultas Kedokteran Universitas Muslim Indonesia
- Instansi Asal : RS. Marina Permata Batulicin, Kalimantan Selatan.
- Biaya Studi : Mandiri
- Penasihat Akademik : Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ

A. Riwayat Pendidikan

Pendidikan Formal :

- SD Muhammadiyah – Pagatan (1990 - 1995)
- SMP Muhammadiyah – Pagatan (1996 - 1998)
- SMA Muhammadiyah 7 – Yogyakarta (1999 - 2002)
- Fakultas Kedokteran UMI Makassar (2002 - 2010)
- Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) I (Januari 2019 - sekarang)
Prodi Kedokteran Jiwa, FK UNHAS

B. Riwayat Pekerjaan

- Dokter Umum, Klinik Gunung Putri - Bogor (2010 – 2011)
- Dokter Umum, Klinik Lerina - Cijantung (2010 – 2011)
- Dokter Umum, Klinik Zam-Zam – Batu Licin, Kalsel (2012 – 2016)
- Dokter Umum, RS. Marina Permata – Batu Licin, Kalsel (2016-2018)

C. Makalah pada Seminar / Konferensi Ilmiah Nasional & Internasional

1. Gambaran Beban Caregiver Penderita Skizofrenia di Poliklinik Jiwa RSUD Kolonodale, Sulawesi Tengah (Pertemuan Ilmiah Tahunan VII PDSKJI Sumatera Utara, Medan, 06 – 07 Agustus 2022).
2. Efikasi Vitamin D3 Sebagai Terapi Adjuvan Terhadap Perbaikan Gejala Klinis Skizofrenia Yang Mendapat Terapi Risperidone. (Batik 3, Bali, 22 – 25 September 2022).
3. Pengaruh Switching Risperidone Pada Perbaikan Gejala Negatif dan Interleukin-6 (IL-6) Pasien Skizofrenia Yang Mendapat Terapi Haloperidol. (Karya Akhir Pada PPDS-1).

ABSTRAK

Judul Pengaruh Switching Risperidone Pada Perbaikan Gejala Negatif dan Interleukin-6 (IL-6) Pasien Skizofrenia Yang Mendapat Terapi Haloperidol (dibimbing oleh Andi Jayalangkara Tanra, Kristian Liaury, dan Irfan Idris)

Latar Belakang Skizofrenia adalah penyakit kejiwaan kronis yang meliputi gejala positif dan negatif, gejala afektif dan defisit kognitif. Gejala negatif terbukti menjadi prediktif gangguan fungsional dan hasil yang buruk pada pasien dengan skizofrenia umum terjadi pada individu dengan skizofrenia yang resisten terhadap pengobatan, efek samping pengobatan konvensional (Haloperidol). switching obat antipsikotik konvensional ke APG2 (risperidone) dapat menghasilkan penurunan gejala negatif skizofrenia dan penurunan kadar IL-6 secara signifikan banyak diteliti sebagai penanda inflamasi yang berkaitan dengan gejala negatif skizofrenia.

Tujuan Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh switching risperidone terhadap perbaikan gejala negatif dan IL-6 pasien skizofrenia yang mendapat terapi haloperidol

Metode Penelitian pra eksperimental dengan mengukur kelompok acak. Jumlah subjek 32 mendapatkan terapi Haloperidol 15 mg/hari kemudian di switching ke obat Risperidon 4 mg/hari selama 4 minggu. Untuk menilai gejala negatif digunakan skala SANS dan dilakukan pengukuran kadar IL-6 (Interleukin-6). Dilakukan uji wilcoxon dan Repeated Anova Test.

Hasil Skoring SANS masing masing domain setelah pemberian Risperidone selama 4 minggu menunjukkan penurunan yang signifikan, walaupun Perbandingan nilai p pada tiap Domain SANS minggu-0, dan Minggu-2, menunjukkan hasil yang tidak bermakna, begitu juga untuk domain variabel Afek, Alogia, Anhedonia, kepedulian, namun seluruh domain pada penelitian ini mengalami penurunan yang bermakna pada Minggu ke 4. untuk SANS pada minggu 0 ke minggu 2 belum mengalami penurunan yang signifikan Perubahan IL-6 setelah pemberian Risperidon selama 4 minggu mengalami penurunan secara signifikan dengan nilai p (<0.005) .

Kesimpulan Setelah menggunakan Risperidone selama 4 minggu, hasil skoring SANS untuk setiap domain menunjukkan penurunan yang signifikan. Setelah mengonsumsi Risperidone selama 4 minggu, perubahan IL-6 menunjukkan penurunan yang cukup besar dengan nilai p (0,005).

Kata Kunci Skizofrenia, Switching Risperidon, Gejala Negatif, IL-6

ABSTRACT

Title Effect of Switching from Risperidone to Interleukin-6 (IL-6) in Schizophrenia Patients Receiving Haloperidol Therapy on Improvement of Negative Symptoms (supervised by Andi Jayalangkara Tanra, Kristian Liaury, and Irfan Idris)

Background Schizophrenia is a chronic mental condition marked by cognitive impairment, emotional symptoms and both positive and negative symptoms. People with treatment-resistant schizophrenia frequently experience negative symptoms that have been linked to functional impairment and poor outcomes in patients with schizophrenia. This is a side effect of conventional therapy (Haloperidol). Negative symptoms of schizophrenia can be reduced by switching from standard antipsychotic medications to APG2 (risperidone) and a considerable drop in IL-6 levels, a marker of inflammation linked to negative symptoms of schizophrenia, has also been extensively investigated.

Objective This investigation will look at how changing risperidone affects the reduction of adverse symptoms and IL-6 in schizophrenic patients receiving haloperidol medication.

Methods A Pre experimental research using random groups for measurement. 32 participants were treated with haloperidol 15 mg/day for 4 weeks before switching to risperidone 4 mg/day. The SANS scale and *IL-6* (Interleukin-6) levels were examined to evaluate negative symptoms. The Repeated Annova Test and the Wilcoxon test were run.

Result The SANS score for each domain after 4 weeks of using Risperidone showed a significant decrease, although the comparison of p values for each SANS Domain in baseline and 2th week showed insignificant results, as well as for the domain variables Afek, Alogia, Anhedonia, Affect, but all domains in this study experienced a significant decrease in week 4. SANS from baseline to 2th week did not show a significant decrease. After taking Risperidone for 4th week, changes in IL-6 showed a substantial reduction with a p value of (0.005).

Conclusion After using Risperidone for 4 weeks, the SANS scoring results for each domain showed a significant decrease. After taking Risperidone for 4 weeks, changes in IL-6 showed a significant decrease with a p-value (0.005).

Keyword Schizophrenia, Switching Risperidone, Negative Symptom, IL-6

DAFTAR ISI

	Halaman
SAMPUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
BIODATA PENULIS.....	viii
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
DAFTAR SINGKATAN.....	xviii
BAB I PENDAHULUAN.....	
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Hipotesis Penelitian.....	3
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	
2.1 Skrizofenia.....	5
2.2 Gejala Negatif Pada Skizofrenia.....	6
2.3 Patofisiologi gejala negatif pada Skrizofenia.....	7
2.4 Dopamin.....	7
2.5 Glutamat.....	8

2.6 Asetilkolin.....	9
2.7 Serotonin.....	9
2.8 Respon Imun Skrizofrenia Serotonin.....	10
2.9 Tanda Inflamasi pada Skrizofrenia.....	14
2.10 Haloperidol.....	15
2.11 Risperidon.....	17
2.13 Risperidone menurunkan interlukine-6.....	19
2.14 Dosis dan Interaksi Risperidon pada Skrizofrenia.....	20
2.15 Swiching antipsikopatik tipikal ke atipikal.....	21
2.16. Scale for the Assesment of Negative Symptoms.....	23
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP	
3.1 Kerangka Teori.....	25
3.2 Kerangka Konsep.....	26
BAB IV METODE PENELITIAN.....	
4.1 Desain Penelitian.....	27
4.2 Waktu dan Lokasi Penelitian.....	27
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	27
4.4 Kriteria Seleksi.....	28
4.5 Jenis Data dan Instrumen Penelitian.....	28
4.6 Manajemen Penelitian.....	29
4.7 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik.....	31
4.8 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel.....	32
4.9 Definisi Operasional dan Instrumen Penelitian.....	34
4.10 Alur Penelitian.....	35
BAB V HASIL PENELITIAN.....	
5.1 Hasil Penelitian.....	35

5.2 Pembahasan.....	44
5.3 Keterbatasan Penelitian.....	53
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....	
6.1 Kesimpulan.....	54
6.2 Saran.....	54
DAFTAR PUSTAKA.....	55
LAMPIRAN.....	63

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 5.1 Karakteristik Demografis Subjek Penelitian	37
Tabel 5.2 Perubahan Skoring masing-masing Domain SANS Masing-masing Domain Setelah Pemberian Risperidon Selama 4 Minggu	37
Tabel 5.3 Perbandingan Nilai P pada Tiap Domain SANS Minggu - 0, Minggu-2 dan Minggu -4	39
Tabel 5.4 Perubahan IL-6 Setelah Pemberiaan Risperdion Selama 4 Minggu	42
Tabel 5.5 Korelasi Perubahan IL-6 dengan Perubahan Domain SANS	43

DAFTAR GAMBAR

		Halaman
Gambar 1	Dosis Ekiuvalen Risperidone	21
Gambar 2	Guidelines for Antipsychotic Medication Switches	23
Gambar 3	Kerangka Teori	25
Gambar 4	Kerangka Konsep	26
Gambar 5	Alur Penelitian	35
Gambar 6	Perubahan Skor SANS Minggu 0, Minggu 2, Minggu 4	42
Gambar 7.	Penurunan rata rata nilai IL-6 pada Minggu 0 ke Minggu 4	43

DAFTAR LAMPIRAN

		Halaman
Lampiran 1	Scale For The Assessment Of Negative Symptoms (SANS)	63
Lampiran 2	Surat Izin Penelitian dari PTSP Sulsel	66
Lampiran 3	Surat Persetujuan Atasan	67
Lampiran 4	Rekomendasi Persetujuan Etik	68
Lampiran 5	Surat izin Penelitian RSUH	69
Lampiran 6	Dokumentasi	70

DAFTAR SINGKATAN

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

LH	<i>Luteinizing Hormone</i>
KYNA	<i>Kynurenic Acid</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
PET	<i>Positron Emission test</i>
PPDGJ III	<i>Pedoman dan Penggolongan Diagnosis Gangguan Jiwa III</i>
PGE2	<i>Prostaglandin E2</i>
PRRs	<i>Pattern Recognition Receptors</i>
PANSS	<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>
SANS	<i>Scale for the Assessment of Negative Symptoms</i>
SNS	<i>Sympathetic Nervous System</i>
TNF-α T	<i>Tumor Necrosis Factor–Alpha</i>
TGF-β	<i>Transforming Growth Factor-beta</i>
TLR2	<i>Toll-like reseptor 2</i>
TLR4	<i>Toll-like reseptor 4</i>
VLDL	<i>Very Low Density Lipoprotein</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
WBC	<i>White Blood Cell</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Skizofrenia adalah penyakit kejiwaan kronis yang ditandai dengan gejala positif dan negatif, gejala afektif dan defisit kognitif. Gejala positif, paling banyak digambarkan pada skizofrenia, terutama terjadi pada fase akut penyakit sementara gejala negatif lebih menonjol pada fase remisi psikosis. Di masa lalu, dimensi gejala negatif penyakit tetap diabaikan karena pengobatan antipsikotik menunjukkan keberhasilan dalam mengobati gejala positif skizofrenia^{1,2,3}

Berbeda dengan delusi dan halusinasi yang merupakan gejala positif skizofrenia, gejala negatif mencirikan perilaku yang tidak ada atau berkurang dan termasuk defisit motivasi, penarikan sosial, kemiskinan bicara, penurunan reaktivitas emosional dan ekspresi psikomotor, dan defisit dalam kemauan^{4,5}. Gejala negatif sering terjadi dan diperkirakan ada pada lebih dari separuh pasien, dengan laporan dalam literatur berkisar antara 60 hingga 90%^{6,7,8}

Gejala negatif umum terjadi pada individu dengan skizofrenia yang resisten terhadap pengobatan, dan dapat menjelaskan variasi paling banyak dalam keparahan penyakit dan memediasi hubungan antara keparahan penyakit dan defisit kognitif pada populasi pasien ini^{9,10}. Yang penting, gejala negatif secara konsisten terbukti menjadi prediktif gangguan fungsional dan hasil yang buruk pada pasien dengan skizofrenia, lebih dari gejala positif dari gangguan tersebut.¹¹⁻

15

Respons terapeutik terhadap obat neuroleptik generasi pertama seperti Haloperidol dan Chlorpromazine dikaitkan dengan pengobatan gejala positif skizofrenia yaitu dengan menurunkan hiperaktivitas dopamin menyebabkan gejala positif menurun, akan tetapi obat ini tidak hanya memblokir reseptor D2 pada semua tempat lain, sehingga dapat menghasilkan gejala negatif serta Efek piramidal

eksternal dari obat-obatan ini menghasilkan gejala negatif skizofrenia yang serupa. (Kay & Singh, 1998)^{16,17}

Sejumlah kelompok telah melaporkan hubungan antara penanda inflamasi dan gejala negatif skizofrenia, meskipun banyak dari penelitian ini hanya menyelidiki penanda inflamasi tunggal. Stojanovic dan rekan menemukan bahwa peningkatan konsentrasi IL-6 dikaitkan dengan skor gejala negatif yang lebih tinggi pada PANSS pada kedua individu yang ditentukan berada pada kondisi mental berisiko serta individu muda yang didiagnosis dengan gangguan psikotik¹⁸.

Dalam meta-analisis Goldsmith DR 2020, melaporkan bahwa pasien dengan skizofrenia secara berulang menunjukkan perubahan konsentrasi penanda inflamasi perifer¹⁹, dan beberapa studi yang disertakan melaporkan hubungan antara sitokin dan gejala negatif²⁰⁻²⁵. pasien defisit, konsentrasi CRP dan interleukin (IL)-6 lebih tinggi pada kelompok defisit²⁰. Goldsmith dkk menemukan konsentrasi yang lebih tinggi dari sitokin proinflamasi faktor nekrosis tumor (TNF) dan interleukin (IL)-6 pada pasien defisit dibandingkan dengan pasien nondefisit dan kontrol yang sehat.²⁶

Studi meta-analisis yang dilakukan oleh Feng Z (2019) dkk, menggambarkan efek risperidon pada tingkat IL-6 dalam studi terkontrol sebelum dan sesudah. Temuan utama dari penelitian tersebut secara konsisten menunjukkan penurunan yang signifikan dalam serum IL-6 setelah pengobatan risperidone penemuan tersebut juga menemukan bahwa, dalam beberapa kasus, perubahan kadar IL-6 dapat dipengaruhi oleh wilayah atau lamanya tindak lanjut. Temuan tersebut juga konsisten dengan penelitian terkini tentang risperidon. Noto dkk membandingkan pasien psikosis episode pertama dengan orang sehat dan menemukan bahwa pengobatan dengan risperidone secara signifikan menekan sistem respons inflamasi imun dan sistem refleksi regulasi imun kompensasi; khususnya, penanda inflamasi IL-6 berkurang secara signifikan. Studi meta-analisis menemukan penurunan kadar IL-6 setelah pengobatan risperidon jangka pendek.

Song dkk, menemukan adanya penurunan yang signifikan setelah pemberian 4 pekan antipsikotik ²⁷

Atas dasar ini peneliti tertarik ingin mengetahui sejauh mana perbaikan gejala negatif pada skor SANS pasien yang dilakukan switching dari haloperidol ke risperidone, serta sepengetahuan penelitian, penelitian ini belum pernah dilakukan di Makassar, sehingga peneliti tertarik untuk melakukan penelitian ini.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ada pengaruh switching risperidone pada perbaikan gejala negatif dan IL-6 pasien skizofrenia yang mendapat terapi haloperidol?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh switching risperidone terhadap perbaikan gejala negatif dan IL-6 pasien skizofrenia yang mendapat terapi haloperidol.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menghitung skor gejala negatif pasien skizofrenia dengan menggunakan Skor SANS versi bahasa Indonesia
2. Menilai skor SANS pada pekan 0 sebelum dilakukan switching haloperidol ke risperidone
3. Menilai perubahan skor SANS pada pekan 2, dan 4 sesudah dilakukan switching dari haloperidol ke risperidone
4. Menilai kadar Interleukin-6 (IL-6) pada pekan 0 dan akhir pekan ke-4
5. Menilai perubahan kadar Interleukin-6 (IL-6) pada pekan 0 dan akhir pekan ke-4.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah tentang pengaruh switching risperidone terhadap perbaikan gejala negatif dan IL-6 pasien skizofrenia yang mendapat terapi haloperidol.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi strategi yang efektif dalam pengelolaan skizofrenia kronis dengan gejala negatif yang masih menonjol.
3. Membantu mendeteksi gejala negatif pada orang dengan skizofrenia di Indonesia sehingga dapat membantu dalam menilai tingkat keparahan gejala pada skizofrenia

1.5 Hipotesis

“Terdapat pengaruh switching risperidone terhadap perbaikan gejala negatif dan IL-6 pasien skizofrenia yang mendapat terapi haloperidol

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Skizofrenia

Skizofrenia adalah suatu sindrom klinis yang beragam dan berubah-ubah dan sangat mengganggu, sebuah kumpulan gejala psikopatologi yang melibatkan fungsi kognitif, emosi, persepsi, dan aspek perilaku lainnya. Gambaran manifestasinya tidak selalu sama pada tiap pasien dan pada setiap episode perjalanan penyakitnya, namun efek yang ditimbulkan gangguan ini selalu berat dan perlangsungannya dalam waktu yang lama. Gangguan skizofrenia umumnya ditandai oleh adanya penyimpangan dari pikiran dan persepsi yang mendasar dan khas, dan adanya afek yang tidak wajar atau tumpul. Kesadaran yang jernih dan kemampuan intelektual biasanya tidak terganggu, walaupun kemunduran kognitif tertentu dapat berkembang kemudian.

Skizofrenia adalah gangguan neuropsikiatrik pervasif yang global dengan perkiraan prevalensi 1% pada populasi dewasa mana pun dan rata-rata tingkat kejadian tahunan 0,2 per 1000 dengan kisaran 0,04-0,58 per 1000 orang. Dalam hal insidensi di seluruh negara, sebuah studi yang dilakukan oleh Organisasi Kesehatan Dunia telah menemukan hasil yang kontras. Dalam studi skizofrenia yang didefinisikan secara sempit, tingkat kejadian tidak berbeda secara signifikan di seluruh masyarakat, tetapi ketika skizofrenia lebih luas didefinisikan, tingkat insiden tertinggi terjadi di negara-negara berkembang dibandingkan dengan negara-negara industri.²⁵

Penyebab skizofrenia belum diketahui dengan pasti. Banyak yang percaya etiologinya heterogen, mungkin dengan beberapa mekanisme penyebab yang menyebabkan aspek gangguan yang berbeda. Sebagai alternatif, beberapa hipotesis diajukan untuk menjelaskan etiologi skizofrenia, diantaranya genetik, hipotesis infeksi,

disfungsi imun, komplikasi kelahiran, hipotesis biokimia dan lainnya. Namun, belum ada hipotesis pasti yang disepakati bersama.²⁶

2.2 Gejala Negatif pada Skizofrenia

2.2.1 Sejarah gejala negatif

Pada skizofrenia Konsep pertama dari gejala negatif skizofrenia berasal dari awal abad ke 19, ketika J. Haslam menggambarkan pada orang muda suatu penyakit mental yang ditandai dengan menumpuhnya sensitivitas dan affective indifference. John Hughlings Jackson menganggap gejala negatif sebagai pengurangan dalam aspek fungsi kognitif dan emosional yang lebih tinggi, sambil mempertimbangkan gejala positif sebagai "release phenomena", distorsi episodik atau berlebihan dalam fungsi normal. Emil Kraepelin menggambarkan gejala negatif demensia praecox sebagai —melemahnya aktivitas emosional yang secara permanen membentuk sumber utama kemauan, ketumpuhan emosional, kegagalan aktivitas mental, kehilangan penguasaan atas kemauan, usaha keras dan kemampuan untuk tindakan independenll, dan Eugene Bleuler menganggap afek tumpul dan penarikan emosional sebagai "dasar" dari skizofrenia, dan mendefinisikan halusinasi, waham dan katatonia sebagai aspek eksaserbasi akut.^{27,28,29,30}

Terlepas dari perhatian besar yang diterima pada tahun-tahun itu, gejala negatif telah lama diabaikan dalam diagnosis dan pengobatan skizofrenia. Selama tahun 1970-an, perhatian baru pada gejala ini ditimbulkan oleh Strauss et al, yang menegaskan kembali sifat primer dan kronis dari gejala negatif, sambil mempertimbangkan gejala positif sebagai reaksi sementara non-spesifik terhadap stres atau penyebab biologis.^{27,30,31,32}

Karena gejala negatif menandakan adanya fungsi yang hilang, secara teoritis ada sejumlah besar gejala negatif yang potensial. Berbagai defisit kognitif, emosional, dan sosial-pekerjaan telah terlihat dalam skizofrenia, kecuali cacat dalam domain yang berkaitan dengan

emosi, sisanya tidak didefinisikan sebagai "gejala negatif." Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition - Text Revision (DSM IV-TR) dan DSM-5 telah menetapkan gejala negatif berdasarkan Kriteria A5. Affective flattening, alogia (kemiskinan berbicara), dan avolisi (ketidakmampuan untuk memulai dan bertahan dalam kegiatan yang diarahkan pada tujuan) telah dimasukkan dalam definisi skizofrenia, sementara itu gejala lainnya seperti anhedonia (kehilangan kemampuan untuk menemukan atau mendapatkan kesenangan dari aktivitas atau hubungan) telah digambarkan sebagai associated symptoms. Sistem klasifikasi internasional lainnya, International Classification of Diseases (ICD-10), mencatat "marked apathy, kurangnya kemampuan berbicara, dan respon emosional yang tumpul atau tidak selaras" sebagai gejala negatif. The National Institute of Mental Health Measurement and Treatment Research baru-baru ini mendefinisikan lima gejala negatif: efek tumpul (berkurangnya ekspresi wajah dan emosi), alogia (penurunan output verbal atau ekspresi verbal), asosialitas (kurangnya keterlibatan dalam berbagai jenis hubungan sosial), avolition (pengurangan subyektif dalam minat, keinginan, dan tujuan dan pengurangan perilaku tindakan yang diprakarsai sendiri dan bertujuan), dan anhedonia (ketidakmampuan untuk mengalami kesenangan dari rangsangan positif)³²⁻³⁵

2.3 Patofisiologi gejala negatif pada skizofrenia

Sifat gejala negatif memiliki implikasi terhadap patofisiologi dan pengobatan. Sedangkan gejala positif ditandai dalam konteks aktivitas berlebih (misalnya, hiperdopaminergia), gejala negatif, setidaknya secara historis, telah dikonseptualisasikan sebagai mencerminkan hilangnya fungsi. Posisi ini penting untuk konsep awal yang membedakan gejala positif dan negatif, di mana gejala negatif dikaitkan dengan perubahan struktural SSP. Akibatnya, dipostulatkan bahwa ciri-ciri ini tidak dapat diterima untuk farmakoterapi dengan cara yang sama seperti gejala positif. Hal ini mengungkapkan, bagaimana gejala negatif

dikonseptualisasikan telah bergeser dan banyak jalur penyelidikan telah dilakukan berdasarkan gagasan bahwa intervensi somatik dan non-somatik dapat mempengaruhi perbaikan dalam apa yang disebut gejala negatif prime^{r.36}

2.4 Dopamin

Karena lokalisasi mereka di daerah mesolimbik otak yang mengontrol penghargaan, emosi, dan motivasi, reseptor dopamin D3 juga dapat berperan dalam modulasi gejala negatif, suasana hati, dan kognisi. Hipotesis ini telah didukung oleh temuan dari model hewan, yang menunjukkan bahwa antagonisme dan agonisme parsial pada reseptor dopamin D3 dapat memediasi peningkatan dalam interaksi sosial, pengenalan objek baru, serta menampilkan efek anti-anhedonik dan prokognitif yang dimediasi reseptor D3 pada hewan pengerat. Mekanisme terjadinya efek ini masih belum jelas, walaupun ada kemungkinan bahwa antagonisme reseptor D3 di otak tengah (misalnya, area tegmental ventral) dapat meningkatkan transmisi saraf dopamin ke korteks prefrontal dan nukleus accumbens, dua area otak di mana Fungsi hipodopaminergik telah dikaitkan dengan gejala negatif dan penurunan suasana hati. Normalisasi pelepasan dopamin di korteks prefrontal dapat mengakibatkan peningkatan aktivasi reseptor D1, yang pada gilirannya dapat memediasi perbaikan kognisi dan gejala negatif. Reseptor D3 juga telah dikaitkan dengan peningkatan pelepasan asetilkolin di korteks prefrontal, regulasi rangsangan glutamatergic di korteks prefrontal, dan regulasi dopamin, fosforilasi CREB, dan osilasi gamma di hipokampus, semua mekanisme yang berpotensi berkontribusi pada modulasi kognisi dan / atau gejala suasana hati yang berkaitan dengan skizofrenia. Dengan demikian, antagonis D3 dan agonis parsial dapat memberikan manfaat pada gejala negatif atau kognitif.³⁷

2.5 Glutamat

Glutamat adalah salah satu dari beberapa area yang telah mendapatkan banyak perhatian dalam beberapa tahun terakhir, tidak hanya dalam hal gejala negatif tetapi juga gejala positif dan kognitif. Dalam hal gejala negatif, banyak senyawa, yang melibatkan reseptor ionotropik dan metabotropik, telah dievaluasi selama dua dekade terakhir. Dua metaanalisis, tidak spesifik untuk gejala negatif, menunjukkan sinyal yang mendukung, meskipun kecil, yang mendukung kemanjuran obat yang meningkatkan fungsi reseptor NMDA (misalnya, d-serin, sarkosin, Nasetil-sistein, D-sikloserin), meskipun efek berbeda antar agen.³⁶

2.6 Asetilkolin

Seperti dalam kasus agen glutamatergic, minat di bidang ini tidak khusus untuk gejala negatif; memang, banyak dari studi tentang ini berfokus pada gejala kognitif sebagai titik akhir utama. Metaanalisis sebelumnya yang mengevaluasi inhibitor kolinesterase pada skizofrenia (rivastigmin, donepezil, galantamine) mencatat perbaikan dalam ukuran kognisi tertentu, tetapi bukan gejala negatif. Sebuah meta-analisis selanjutnya juga menjadikan gejala kognitif fokus utama, dan sebagai tambahan mengevaluasi reseptor glutamatergic dan serotonergic. Hal ini mencatat efek pada gejala negatif dengan dua agen yang diindikasikan dalam pengobatan penyakit Alzheimer, donepezil, dan galantamine; keduanya memiliki tindakan yang sama sebagai penghambat kolinesterase sedangkan yang terakhir juga merupakan modulator alosterik reseptor asetilkolin nikotin. Tinjauan Cochrane sekitar waktu yang sama, dan 12 khusus untuk penghambat kolinesterase pada skizofrenia, juga menyarankan sinyal untuk perbaikan gejala negatif; Namun, sekali lagi, gejala negatif bukanlah hasil utama. Interpretasi hasil yang lebih rumit adalah kebutuhan untuk menguraikan efek perubahan di domain lain pada skor gejala negatif, selain efek farmakologis lainnya; misalnya, galantamin telah dilaporkan

meningkatkan transmisi saraf dopamin melalui modulasi alosterik reseptor asetilkolin nikotik. Sampai saat ini, tidak ada RCT yang dilaporkan melibatkan penghambat kolinesterase di mana gejala negatif adalah hasil utama.³⁶

2.7 Serotonin

Gagasan bahwa antagonisme serotonin mungkin terbukti berguna dalam pengobatan gejala negatif mendapatkan momentum dengan klaim awal bahwa antipsikotik atipikal, clozapine sebagai prototipe, lebih unggul daripada antipsikotik konvensional dalam pengobatan gejala negatif. Hal ini mendalilkan bahwa antagonisme 5-HT₂ bersamaan mereka memainkan peran dalam hal ini yang, pada gilirannya, menyebabkan pengembangan antagonis 5-HT₂ selektif yang kemudian diselidiki lebih lanjut dalam pengobatan gejala negatif (serta positif) (misalnya, ritanserin, M100907). Sementara beberapa RCT yang melibatkan ritanserin menawarkan dukungan untuk jalur investigasi ini, fokus yang lebih baru beralih ke antagonis 5-HT₃ selektif (misalnya, ondansetron, tropisetron, granisetron). Beberapa percobaan yang secara khusus berfokus pada gejala negatif telah mendukung kemanjurannya, seperti halnya meta-analisis baru-baru ini meskipun efeknya dievaluasi pada skizofrenia secara umum.³⁶

2.8 Respon Imun Skizofrenia

Sistem kekebalan terdiri dari respon imun bawaan dan adaptif. Imunitas bawaan adalah respons independen antigen yang bekerja cepat, sedangkan imunitas adaptif adalah mekanisme pertahanan yang bergantung pada antigen, dengan kemampuan untuk menghafal antigen. Respon imun terutama dimediasi oleh sitokin, yang sebagian besar diproduksi oleh komponen kritis adaptif kekebalan, limfosit-T. Mediator ini dapat dibagi menjadi 5 kelompok;

1. sitokin pro-inflamasi; interleukin (IL) -6, tumor necrosis factor (TNF)-a, keluarga IL-1, dan IL-8, yang terlibat dalam inisiasi dan memperburuk respon inflamasi (6);
2. T helper-1 sitokin; IL-2, interferon (IFN)-g, dan IL-12, yang menciptakan respons dan fungsi pro-inflamasi dalam autoimun penyakit dan pertahanan terhadap parasit intraseluler;
3. T helper- 2 sitokin; IL-4, IL-5, dan IL-13, yang mengimbangi efeknya dari sitokin T helper-1;
4. T-helper 17 sitokin; IL-17, dan IL- 23, yang terutama terlibat dalam proses pro-inflamasi dan pertahanan terhadap patogen ekstraseluler; 15
5. sitokin T-regulator; IL-10 dan transforming growth factor (TGF) - β , yang utamanya menekan respons imun (Warrington R et al., 2011; Debnath M et al., 2017).

Satu kelompok komponen mempengaruhi sistem kekebalan otak dengan beberapa mekanisme adalah sitokin yang baik diproduksi di luar sistem saraf pusat (SSP) atau di dalam SSP.

- 1) Sitokin perifer, disajikan dalam sirkulasi, dapat mengakses SSP dan mempengaruhinya melalui empat cara utama: Pengikatan sitokin ke endotelium vaskular otak, yang kemudian menginduksi pembentukan secondary messengers seperti prostaglandin dan nitrit oksida,
- 2) Transpor pasif sitokin ke otak di sirkumventrikular yang mempunyai sedikit sawar darah otak,
- 3) Lewat penghalang darah-otak (BBB) yang rusak yang meningkat permeabilitas, (4)
- 4) Aktivasi sitokin oleh akhir saraf aferen perifer di tempat sitokin dilepas. Mekanisme ini tidak saling bersinggungan. Mereka bergantung pada lokasi stimulus inflamasi dan tahapan penyakit dari organisme (Miller AH 16 et al.,2013; Altamura AC et al., 2014; Kronfol Z & Remick DG., 2000) Khususnya, peningkatan level perifer penanda kerusakan BBB, seperti

S100B, menunjukkan kerusakan BBB di pasien skizofrenia (Hong W et al., 2016). Selain sitokin perifer, mikroglia, astrosit, sel endotel, dan bahkan neuron bisa menghasilkan sitokin yang berbeda di dalam SSP (Altamura AC et al., 2014; Galic MA et al., 2012).

Ekspresi sitokin dalam sistem saraf pusat mengacu pada peran pembawa pesan antar sel dalam proses fisiologis yang berbeda seperti diferensiasi sistem saraf pusat, transmisi sinaptik, kognisi dan regulasi hipotalamus-hipofisis axis (HPA) (Ajami A., 2014)

Secara khusus, IL-1, IL-2, dan IL-6 diketahui mempengaruhi aktivitas monoamina sentral dengan cara spesifik sitokin (Zalcman et al., 1994). IL-2 meningkatkan pemanfaatan norepinefrin hipotalamus dan hippocampal dan pergantian dopamin di korteks prefrontal, sementara IL-6 menginduksi elevasi mendalam serotonin dan aktivitas dopamin mesokortikal di hipokampus dan korteks prefrontal. IL-1, sebaliknya, Jika sebenarnya peningkatan konsentrasi sitokin teraktivasi dalam SSP berperan dalam skizofrenia, pengobatan antipsikotik mungkin dapat menekan tingkat sitokin ini. Sebenarnya, obat antipsikotik tipikal (misalnya haloperidol) tampaknya memiliki efek imunoregulasi negatif (Boukhris et al., 1988; Bertini et al., 1993; Maes et al., 1995 ; Leykin et al., 1997 dan neuroleptik atipikal (misalnya clozapine dan risperidone) tampaknya memiliki efek imunomodulator in vivo yang kompleks (Maes et al., 1996 , 1997b . Juga dilaporkan bahwa pengobatan neuroleptik dikaitkan dengan kadar serum sIL-6R yang rendah tetapi kadar serum sIL-2R yang tinggi (Muller et al., 1997) ³⁹⁻⁴⁶

Di sisi lain, ada laporan bahwa haloperidol pada dosis sedang tidak mempengaruhi kadar plasma IL-1RA, IL-6, TNF-sebuah,dan sIL-2R (Pollmacher et al., 1997)⁴⁷. Berdasarkan laporan klinis dan eksperimental ini, penelitian ini dilakukan untuk menyelidiki (1) korelasi antara interleukin (IL-1b,IL-2, dan IL-6), neurotransmitter (HVA, 5-HIAA) dan psikopatologi (gejala positif, negatif) pada pasien skizofrenia bebas

obat, dan (2) kemungkinan pengaruh terapi neuroleptik pada variabel-variabel ini. induksi berbagai perubahan monoamina sentral. ^{47,48}

Kadar IL-6 plasma terbukti berhubungan positif dengan gejala negatif dan durasi penyakit. Hubungan spesifik antara IL-6 dan durasi penyakit telah dilaporkan (Ganguli et al., 1994 ; Naudin et al., 1997). Laporan ini telah menimbulkan pertanyaan apakah peningkatan IL-6 plasma pada skizofrenia mungkin terjadi sebagai respons terhadap perkembangan atrofi serebral, yang telah dilaporkan terkait dengan durasi penyakit (Waddington, 1993). Selain itu, kelainan struktural otak telah dianggap sebagai patogenesis gejala negatif (Crow, 1980) Oleh karena itu, IL-6 dapat dikaitkan dengan gejala negatif. ⁴⁸⁻⁵¹

Data ini menunjukkan bahwa haloperidol mungkin memiliki fungsi terapeutik dengan menekan IL-2. Sebaliknya, IL-1 dan kadar IL-6 tidak berubah antara sebelum dan sesudah pengobatan haloperidol. Sebuah studi in vitro (Boukhris et al., 1988) menunjukkan haloperidol tidak berpengaruh pada produksi IL-1 limfosit tetapi secara signifikan menekan produksi IL-2 limfosit. ⁴⁸

Inflamasi kronis merupakan salah satu yang memainkan peran atas patofisiologi skizofrenia. Paparan infeksi atau disfungsi sistem imun pada awal kehidupan dapat menginduksi sensitisasi atau efek preconditioning. Paparan imunologis saat prenatal seperti kelahiran preterm, preeklamsi atau saat neonatal seperti asfiksia menyebabkan reaksi eksaserbasi yang menurunkan kondisi imunologis atau non-imunologis dikemudian hari. Hal ini tidak hanya mengganggu kekebalan, namun juga menjadi faktor resiko munculnya psikosis atau skizofrenia. Terapi adjuvan dengan antiinflamasi non steroid dan minosiklin dapat memperbaiki psikopatologi secara signifikan dan level sitokin pada baseline dapat digunakan sebagai respon terapi. (Meyer et al 2011)

2.9. Tanda inflamasi pada skizofrenia

2.9.a Inflamasi perifer

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

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

2.9.b Inflamasi sentral.

Pada sistem saraf pusat mikroglia dan astrosit memiliki peran menginduksi dan membatasi proses inflamasi. Mikroglia dapat mensintesis sitokin, untuk meregulasi sel inflamasi. Mikroglia merupakan pertahanan imun pertama di susunan saraf pusat. Karena perannya dalam memodulasi sistem imun di otak banyak perhatian yang diberikan mengenai proses inflamasi di susunan saraf pusat. Mikroglia sering dianggap sebagai pedang bermata dua. Pada sisi lain mikroglia mensekresi faktor neurotropik yang merangsang neurogenesis dan menghentikan proses inflamasi. Pada sisi lain aktivasi mikroglia yang berlebih mengakibatkan produksi berlebih faktor pro inflamasi yang mengakibatkan proses neurodegenerasi pada pasien

skizofrenia di jaringan otak post mortem dan cairan serebrospinal ditemukan tanda inflamasi dan aktivasi mikroglia, disfungsi sawar darah otak, peningkatan aktivitas retroviral, antibodi struktur otak, aktivasi sel T dan ketidakseimbangan sitokin. Peningkatan kadar IL-1b dan IL6 dan upregulasi COX juga dilaporkan pada pasien skizofrenia. Dapat disimpulkan pada susunan saraf pusat pasien skizofrenia terjadi penguatan aktivitas pro inflamasi dan melemahnya aktivitas anti inflamasi.

2.10 Haloperidol

Pada 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 APGII mempunyai kelebihan dan keterbatasan. 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 kelebihanannya, APG-II mempunyai keterbatasan yaitu risiko efek samping penambahan berat badan, diabetes dan gangguan kardiovaskuler. Terapi somatik 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.

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.^{54,55,56}

2.10.1 Haloperidol

Haloperidol merupakan salah satu antipsikotik tipikal yang mempunyai cara kerja memblokir reseptor D₂, khususnya di mesolimbik dopamin pathways, sehingga disebut juga Antagonis Reseptor Dopamin (ARD). Kerja antipsikotik tipikal yaitu menurunkan hiperaktivitas dopamin di jalur mesolimbik sehingga menyebabkan gejala positif menurun, akan tetapi obat ini tidak hanya memblokir reseptor D₂ di mesolimbik, tetapi juga memblokir reseptor D₂ di tempat lain, seperti di jalur mesokortikal, nigrostriatal dan tuberoinfundibular. Dosis oral haloperidol dapat dimulai dengan 0.5-5 mg 2-3 kali/ hari dengan dosis maksimal pada umumnya sebanyak 30 mg/ hari (Sinaga BR., 2007). Haloperidol, turunan butyrophenone sangat banyak digunakan menggunakan antipsikotik khas yang telah

menjadi subjek penelitian banyak penelitian tentang sistem sitokin. Ada beberapa laporan tentang haloperidol berpotensi untuk menormalkan peningkatan kadar plasma/ serum IL-2 pada skizofrenia. Dalam salah satu studi ini, haloperidol secara bersamaan menurunkan kadar IL-2 dan asam homovanillic (metabolit dopamin yang digunakan untuk menilai aktivitas neuron dopamine). Ini menunjukkan bahwa sitokin mungkin memainkan peran dalam modulasi metabolisme dopaminergik di pasien psikotik. Haloperidol juga telah terbukti menghambat produksi IL-2 yang distimulasi oleh mitogen PBMC (peripheral blood mononuclear cell) dan sampel darah utuh yang berasal dari pasien skizofrenik, meskipun hasil sebaliknya telah dilaporkan dalam satu penelitian. Tingkat CSF (cerebrospinal fluid) dari IL-2 ditentukan di satu-satunya studi tidak terpengaruh oleh pengobatan haloperidol ⁵⁷

2.11 Risperidon

Obat antipsikotik merupakan terapi pilihan pertama untuk menangani pasien skizofrenia dengan tahapan gejala yang berbeda. Obat antipsikotik terdiri dari dua jenis, yaitu antipsikotik generasi pertama (AGP/tipik) dan antipsikotik generasi kedua (AGK/ atipik) dengan *level of evidence A* dan recommendation grade 1. Risperidon mempunyai mekanisme kerja melalui interaksi antara serotonin dan dopamin pada ke-4 jalur dopamine di otak. Hal ini yang menyebabkan efek samping *Ekstrapiramidal sindrom* (EPS) lebih rendah sangat efektif untuk mengatasi simptom negatif. Perbedaan antara antipsikotik tipik dengan antipsikotik atipik adalah bahwa antipsikotik tipik hanya memblok reseptor D2 sedangkan antipsikotik atipik memblok secara bersamaan reseptor serotonin (5HT2A) dan reseptor Dopamin (D2) ⁵⁷⁻⁵⁹ Kerja obat antipsikotik tipik pada Dopamin Pathways (Sinaga.,2007)

2.12.a Mesokortikal Pathways

- Antagonis 5HT2A tidak hanya akan menyebabkan berkurangnya blokade terhadap antagonis D2 tetapi juga menyebabkan terjadinya aktivitas dopamin pathways sehingga

terjadi keseimbangan antara serotonin dan dopamin. Hal ini berbeda dengan di jalur nigrostriatal.

- Di serebral korteks tidak seperti di nigrostriatal pathways reseptor D2 yang lebih menonjol, pada korteks reseptor 5HT2A jumlahnya lebih banyak dari reseptor D2.
- Mesokortikal dopamin pathways, antipsikotik atipik lebih berpengaruh banyak dalam memblok reseptor 5HT2A dengan demikian meningkatkan pelepasan dopamin dan dopamin yang dilepas menang daripada yang dihambat di jalur mesokortikal oleh antipsikotik tipikal. Hal ini menyebabkan berkurangnya gejala dari simptom negatif (karena simptom negatif secara teoritis disebabkan kurang atau tidak adanya dopamin di jalur mesokortikal) maka tidak terjadi lagi penurunan dopamin di jalur mesokortikal dan simptom negatif yang ada diperbaiki.
- Antipsikotik atipik dapat memperbaiki simptom negatif jauh lebih baik dibandingkan antipsikotik tipik karena di jalur mesokortikal reseptor 5HT2A jumlahnya lebih banyak daripada reseptor D2, dan antipsikotik atipik lebih banyak berikatan dan memblok reseptor D2 akibatnya dopamin yang dilepas jumlahnya lebih banyak, karena itu defisit dopamin di jalur mesokortikal berkurang sehingga menyebabkan perbaikan gejala negatif skizofrenia^{57,59}

2.12.b Mesolimbik Pathways

- Antipsikotik atipik di jalur mesolimbik, antagonis 5HT2A gagal untuk mengalahkan antagonis D2 di jalur tersebut.
- Jadi antagonis 5HT2A tidak dapat mempengaruhi blokade reseptor D2 di mesolimbik, sehingga blokade reseptor D2 menang. Hal inilah yang menyebabkan antipsikotik atipik dapat memperbaiki simptom positif skizofrenia.
- Pada keadaan normal serotonin akan menghambat pelepasan dopamin.

2.12.c Tuberoinfundibular Pathways

- Antipsikotik atipik di jalur tuberoinfundibular, antagonis reseptor 5HT_{2A} dapat mengalahkan antagonis reseptor D₂.
- Hubungan antara neurotransmitter serotonin dan dopamin sifatnya antagonis dan resiprokal dalam kontrol sekresi prolaktin dari hipofise.
- Dopamin akan menghambat pelepasan prolaktin, sedangkan serotonin meningkatkan pelepasan prolaktin.
- Pemberian antipsikotik atipik dalam dosis terapi akan menghambat reseptor 5HT_{2A} sehingga menyebabkan pelepasan dopamin meningkat. Ini mengakibatkan pelepasan prolaktin menurun sehingga tidak terjadi hiperprolaktinemia.

2.13 Risperidone menurunkan Interleukin-6

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

dapat mengurangi tingkat IL-6, dan menyatakan bahwa risperidone dapat berkontribusi pada perbaikan penyakit otak.²⁴

Studi meta-analisis menemukan penurunan kadar IL-6 setelah pengobatan risperidon jangka pendek. Song et al menemukan adanya penurunan yang signifikan setelah pemberian 4 pekan antipsikotik. Peneliti lain telah melaporkan hal serupa yang ditemukan; misalnya, 1 studi mengamati penurunan kadar IL-6 dalam 9 hari pengobatan antipsikotik, dan dalam 8 pekan, tidak ada gejala yang signifikan, tidak ada perbedaan antara pasien dan subjek kontrol. Secara keseluruhan, ini menunjukkan bahwa kadar IL-6 dapat dinormalisasi sampai batas tertentu segera setelah pengobatan risperidon.^{57,59}

2.14 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 simtom

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%). (Kusumawardani, 2011, Sadock's, 2015 & Stępnicki, 2018) ^{59,60,61}

Risperidone	1 mg	2 mg	4 mg	6 mg	10 mg
Atypicals					
Aripiprazole	5	10	15	25	30
Clozapine	75	175	350	500	700
Olanzapine	5	7.5	15	20	30
Quetiapine	100	225	450	600	825
Ziprasidone	40	60	120	160	200
Conventionals					
Chlorpromazine	80	175	350	550	800
Fluphenazine	1	5	7.5	12.5	15
Haloperidol	1.5	3.5	7.5	11.5	17
Perphenazine	6	12	24	40	54
Thioridazine	75	150	300	475	650
Thiothixene	4	8	17	25	35
Trifluoperazine	4	10	15	25	35
Fluphenazine decanoate* (mg/2-3 wk)	6.25	12.5	25	37.5	50
Haloperidol decanoate* (mg/4 wk)	25	50	100	150	225

Dosis Ekuivalen Risperidone

Gambar 1. Dosis Ekuivaken Risperidone

2.15 Swiching antipsikotik tipikal ke atipikal

Indikasi untuk Mengganti Antipsikotik

- ✓ Gejala positif atau negatif yang menetap dan atau menonjol.
- ✓ Kambuh meskipun kepatuhan terbukti
- ✓ Reaksi obat merugikan yang terus-menerus menyusahkan

Perubahan formulasi untuk membantu konkordansi misalnya beralih ke

- ✓ depot

(National Health Institute Humber. (2000))

Pilihan	Keuntungan	Kekurangan
Adanya interval bebas obat	<ul style="list-style-type: none"> • Potensi minimal untuk kombinasi reaksi obat yang merugikan • Potensi minimal interaksi obat Kejelasan antara efek 	<ul style="list-style-type: none"> • Lama waktu yang ditempuh • Pemantauan tingkat tinggi terhadap individu

	<p>samping obat kedua dan efek penghentian obat pertama</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obat antikolinergik/antiakathisia dapat dititrasi secara mandiri • Mengurangi potensi mielosupresi aditif saat beralih ke clozapine • Risiko kesalahan pengobatan rendah 	<p>diperlukan, bahkan mungkin perawatan rawat inap</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risiko kambuh Kekambuhan dapat disalahartikan sebagai kurangnya kemanjuran obat kedua
<p>Pengurangan secara Bertahap dari obat A diikuti dengan memulai obat B</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Risiko kesalahan pengobatan rendah 	<ul style="list-style-type: none"> • Risiko kambuh • Potensi untuk reaksi obat yang merugikan gabungan • Potensi interaksi obat
<p>menghentikan obat A, langsung memulai dengan memulai B</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cocok untuk reaksi akut dan berat yang memerlukan penarikan mendadak misalnya clozapine Risiko • kesalahan pengobatan rendah • Mudah 	<ul style="list-style-type: none"> • Risiko kambuh terutama jika menghentikan clozapine • Potensi untuk reaksi obat yang merugikan gabungan • Potensi interaksi obat
<p>Parsial <i>overlap</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Baik jika ada risiko kambuh yang tinggi • Perubahan tidak terlalu tiba-tiba • Berguna untuk beralih dari depot ke oral karena kadar plasma depot menurun secara perlahan dan reaksi penarikan belum dilaporkan • Berguna untuk potensi 	<ul style="list-style-type: none"> • Tapering terlalu cepat dapat menyebabkan penutup yang tidak memadai • Potensi ADR gabungan • Potensi interaksi obat • Potensi kesalahan

	<p>tinggi hingga atipikal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Berguna jika ada potensi rebound kolinergi 	<p>pengobatan dan masalah kepatuhan</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sakelar yang tidak lengkap dapat menyebabkan polifarmasi
<p>Sepenuhnya <i>overlap</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Berguna di mana pencegahan kambuh adalah perhatian terbesar • Risiko rendah efek penghentian dari obat pertama • Strategi risiko rendah ketika mengubah dari depot ke oral memungkinkan kesempatan untuk menilai kepatuhan dengan terapi ora 	<ul style="list-style-type: none"> • Kemungkinan ADR gabungan Potensi interaksi obat • Potensi kesalahan pengobatan dan masalah kepatuhan • Sakelar yang tidak lengkap dapat menyebabkan polifarmasi

Gambar 2. Guidelines for Antipsychotic Medication Switches. (National Health Institute Humber. (2000))

2.16 Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)

SANS dikembangkan oleh Nancy Andreasen pada tahun 1982 untuk menilai 5 domain umum dari gejala negatif meliputi alogia, afek datar, avolition-apathy, anhedonia-asociality, dan penurunan atensi. Skala ini memiliki reliabilitas interrater yang tinggi secara global (0,838) dan internal konsistensi keseluruhan item yang baik (Cronbach's $\alpha = 0,885$) sehingga SANS merupakan skala yang valid dan handal untuk mengukur perkembangan terutama gejala negatif pada pasien skizofrenia.⁶²

The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) adalah skala penilaian yang digunakan profesional kesehatan mental untuk

mengukur gejala negatif pada skizofrenia. Skala ini dikembangkan oleh Nancy Andreasen dan pertama kali menerbitkannya pada tahun 1984. SANS membagi penilaian menjadi lima domain. Dalam setiap domain tingkat gejala terpisah dari 0 (tidak ada gejala) hingga 5 (gejala berat). Skala tersebut terkait erat dengan Skala untuk Penilaian Gejala Positif (SAPS), yang diterbitkan beberapa tahun kemudian. Skala ini sering digunakan dalam klinik maupun penelitian.^{62,63}

Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) merupakan skala untuk mengukur gejala negatif pada skizofrenia yang berisi item untuk mengukur 25 gejala negatif, termasuk dalam lima domain (alogia, affective flattening, avolition-apathy, anhedonia-asociality, and attentional impairment). dengan 6 poin skala (0-5) dengan 0: tidak ada, 1: dipertanyakan/ragu-ragu, 2: ringan, 3: sedang, 4: gejala jelas dan 5: berat. hasil tes konsistensi-internal (Cronbach's alpha) sangat tinggi untuk masing-masing dari lima kompleks gejala negatif: affective flattening (0,814), alogia (0,834), dan penurunan perhatian (0,844), semuanya di atas 0,8, sedangkan avolition-apathy di bawah 0,8 (0,799) dan anhedonia- asociality memiliki skor terendah (0,632) (skor rerata, 0,740).⁶²

SANS sering digunakan dalam keadaan klinis dan penelitian. Pertanyaan tentang reliabilitas dan validitas telah dimunculkan sejak awal, dan berbagai penelitian telah dilakukan tentang skala validitas. Studi sebelumnya sebagian besar berfokus pada reliabilitas inter rater, yang telah terbukti konsisten, bahkan di berbagai keadaan cross-cultural. Penelitian lain telah difokuskan pada skala 14 stabilitas temporal, terutama yang berkaitan dengan efek pengobatan. Satu studi yang dilakukan oleh Malia et al. menunjukkan bahwa walaupun SANS menunjukkan stabilitas temporal sedang selama jangka waktu 12 bulan, skor subskala apatis tidak terbukti memiliki banyak stabilitas.⁶