

TESIS

**PENGARUH PEMBERIAN TERAPI ADJUVAN CITICOLINE TERHADAP
GEJALA NEGATIF DAN KADAR INTERLEUKIN-6 (IL-6) PADA PASIEN
SKIZOFRENIA YANG MENDAPATKAN TERAPI RISPERIDONE**

Disusun dan Diajukan Oleh

BAMBANG PURNOMO

C065191004



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

**PENGARUH PEMBERIAN TERAPI ADJUVAN CITICOLINE TERHADAP
GEJALA NEGATIF DAN KADAR INTERLEUKIN 6 (IL-6) PADA PASIEN
SKIZOFRENIA YANG MENDAPATKAN TERAPI RISPERIDONE**

KARYA AKHIR

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis

**Program Studi
Spesialis kedokteran Jiwa**

Disusun dan Diajukan oleh :

BAMBANG PURNOMO

Kepada

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

LEMBAR PENGESAHAN

PENGARUH PEMBERIAN TERAPI ADJUVAN CITICOLINE TERHADAP GEJALA NEGATIF DAN KADAR IL-6 PADA PASIEN SKIZOFRENIA YANG MENDAPATKAN TERAPI RISPERIDONE

*Effect Of Citicoline Adjuvant Therapy On Negative Symptoms And Il-6 Levels In
Schizophrenic Patients Receiving Risperidone Therapy*

Disusun dan Diajukan oleh:

BAMBANG PURNOMO

C065191004

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Kedokteran Jiwa

Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal **8 Agustus 2023**

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama



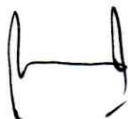
Prof. dr. A. Jayalangkara Tanra, Ph.D, Sp.KJ(K)
NIP. 19550221 198702 1 001

Pembimbing Pendamping



dr. Hawaidah, Sp.KJ(K)
NIP. 19570718 198801 2 002

Ketua Program Studi



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

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin



Prof. DR. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, SpPD, K-GH, SpGK, FINASIM
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : dr. Bambang Purnomo
NIM : CO65191004
Program Studi : Spesialis Kedokteran Jiwa

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis yang saya susun yang berjudul "***Pengaruh Pemberian Terapi Adjuvan Citicoline Terhadap Gejala Negatif Dan Kadar Interleukin-6 (Il-6) Pada Pasien Skizofrenia Yang Mendapatkan Terapi Risperidone***" adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 20 Juli 2023

Yang menyatakan,



SEPUJUH RIBU RUPIAH
10000
TEL. 20
METERAL
TEMPEL
B435AAKX312890498

Bambang Purnomo

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kita panjatkan kepada Allah SWT atas limpahan nikmat, berkah, dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul "***Pengaruh Pemberian Terapi Adjuvan Citicoline Terhadap Gejala Negatif Dan Kadar Interleukin-6 (Il-6) Pada Pasien Skizofrenia Yang Mendapatkan Terapi Risperidone***" sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kedokteran Jiwa.

Pada penyusunan tesis ini, tentunya penulis menghadapi 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. Dr. 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, M.Kes, Sp.PD-K.GH, Sp.GK, FINASIM** atas pelayanan dan bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama mengikuti program pendidikan.
3. Kepala Pusat Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, **Dr. dr. Andi Muhammad Takdir**

Musba, Sp.An-KMN 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, **Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ** dan sebagai penguji atas masukan, arahan, bantuan, perhatian, bimbingan, dan dorongan motivasinya yang tak kenal lelah selama proses pendidikan dan penyusunan tesis ini.
6. Sekretaris Program Studi Spesialis Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, **dr. Erlyn Limoa, Sp.KJ, Ph.D** dan sebagai penguji atas koreksi, saran dan yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga memberikan bimbingan kepada penulis dalam proses penyusunan tesis ini.
7. **Prof. dr. A. Jayalangkara Tantra, Ph.D, Sp.KJ(K)**, sebagai pembimbing utama, **dr. Hawaidah, Sp.KJ(K)**, sebagai pembimbing anggota dan **Dr. dr. Suryani Tawali, MPH** sebagai Pembimbing Metodologi Penelitian yang banyak memberikan masukan, bantuan, arahan, perhatian, bimbingan dan dorongan motivasinya yang tidak kenal lelah kepada penulis selama proses pendidikan, serta **dr. Upik**

A. Miskad, Ph.D, Sp.PA(K) sebagai Penguji, atas koreksi, saran dan yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga 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)**, **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 FK-UNHAS yang tak kenal lelah memberikan nasihat, arahan, dorongan, dan motivasi kepada penulis selama pendidikan.
10. Kedua orang tua penulis ayahanda **Ir. Sani Hardy** dan ibunda **Dian Pujawati** atas kasih sayang, nasihat, dukungan, dan terutama doa tak kenal lelah yang senantiasa diberikan sehingga bisa melewati masa pendidikan ini. Kepada istri tercinta **dr. Wina Adrian** atas kasih sayang, pendampingan, doa dan motivasi yang diberikan. Kepada anak terkasih **Azka Rizky** yang selalu menjadi penyemangat penulis. Kepada mertua ayahanda **(Alm) Abdullah Yacob,SE** dan ibunda **T.Adriani** yang senantiasa memberikan dukungan dan doa selama penulis menjalani pendidikan.

11. Teman-teman seangkatan, **dr. Ardiansyah, dr Febry, dr. Lutfi Jauhari** dan **dr. Nur Insani Abbas** yang bersama-sama selama pendidikan, dalam keadaan suka maupun duka, dengan rasa persaudaraan saling membantu dan saling memberikan semangat selama masa pendidikan.
12. Seluruh responden penelitian yang telah turut dalam penelitian ini.
13. Rekan Residen Psikiatri FK UNHAS yang telah memberikan dukungan dan bantuan selama masa pendidikan.
14. Seluruh responden penelitian yang telah turut dalam penelitian ini serta pihak RSKD Dadi Provinsi Sulawesi Selatan dan RSPTN UNHAS atas bantuannya selama masa penelitian.
15. Pihak-pihak yang penulis tidak dapat sebutkan namanya satu persatu, yang telah memberikan bantuan dalam berbagai hal.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan karya akhir ini masih jauh dari kesempurnaan, 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, 20 Juli 2023



Bambang Purnomo

ABSTRAK

Bambang Purnomo. Pengaruh Pemberian Terapi Adjuvan Citicoline Terhadap Gejala Negatif Dan Kadar Interleukin 6 (IL-6) Pada Pasien Skizofrenia Yang Mendapatkan Terapi Risperidone. (dibimbing oleh Andi Jayalangkara Tanra, Hawaidah, Suryani Tawali).

Latar Belakang: Skizofrenia memiliki berbagai gejala yang melemahkan dengan sebagian besar dikategorikan ke dalam tiga kelompok: gejala positif, negatif dan kognitif. Inflamasi dinyatakan sebagai salah satu mekanisme yang mendasari gejala negatif, khususnya defisit motivasi, melalui efek sitokin inflamasi pada ganglia basalis. Jalur anti-inflamasi kolinergik adalah jalur neuro-imunomodulator yang baru ditemukan. Citicoline sebagai agonis $\alpha 7nAChR$ mempunyai peran sebagai antiinflamasi yang dapat mencegah reaksi inflamasi ekstrim di otak. Pada penelitian sebelumnya Ada temuan yang bermakna tentang efek penggunaan terapi adjuvan citicoline terhadap kadar IL-6 dan gejala negatif pada pasien skizofrenia. Penelitian yang melibatkan uji klinis masih sangat terbatas mengenai pemberian citicoline terhadap pasien skizofrenia.

Tujuan: Mengetahui pengaruh adjuvan citicoline terhadap gejala negatif dan kadar IL-6 pada pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi risperidone

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain *Randomized clinical trial* dengan pendekatan double-blind. Penelitian dilakukan pada 40 pasien skizofrenia yang dirawat di Rumah Sakit Khusus Daerah Dadi Provinsi Sulawesi Selatan. Pasien dikelompokkan menjadi 2 secara acak yaitu 20 pasien diberi risperidon 4-6 mg/hari dan terapi adjuvan citicoline oral 2.000 mg/hari selama 8 pekan (perlakuan) dan 20 pasien diberikan risperidon 4-6 mg/hari (kontrol). Sebanyak 20 individu sehat digunakan untuk kontrol kadar IL-6. Dilakukan pengukuran kadar IL-6 serum sebelum terapi (*baseline*) dan pekan ke-8. Dilakukan pengukuran gejala klinis SANS sebelum terapi (*baseline*), pekan ke-4 dan ke-8 pasca terapi. Data dianalisis dengan uji Chi-Square, uji T Tidak Berpasangan, uji T Berpasangan dan Uji Spearman.

Hasil: Terdapat perubahan gejala negatif yang signifikan pada pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi risperidone dan adjuvan citicoline maupun yang hanya mendapatkan risperidone baik pada pekan ke-4 maupun pekan ke-8 terapi, namun perubahan lebih banyak pada pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi risperidone dan adjuvan citicoline. Terdapat penurunan kadar IL-6 serum kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol setelah minggu ke-8 terapi, namun tidak ada perbedaan signifikan penurunan kadar IL-6 serum pada kedua kelompok. Terdapat korelasi yang tidak bermakna secara statistik antara gejala negatif dengan kadar IL-6 serum pada kedua kelompok, tetapi secara klinis perbaikan gejala negatif diikuti dengan penurunan kadar IL-6 serum.

Kesimpulan: Terapi adjuvan citicoline secara oral 2.000 mg/hari selama 8 pekan mampu memperbaiki gejala negatif yang lebih baik dibandingkan dengan hanya terapi risperidone tapi tidak ada perbedaan signifikan dalam penurunan IL-6 serum antar kelompok.

Kata kunci: Skizofrenia, Risperidone, Citicoline, SANS, IL-6.

ABSTRACT

Bambang Purnomo. Influence Giving Therapy adjuvants Citicoline Against Negative Symptoms and Interleukin 6 (IL -6) Levels in Schizophrenic Patients Receiving Risperidone Therapy
(supervised by Andi Jayalangkara Tanra , Hawaidah , Suryani Tawali).

Background : Schizophrenia has a variety of debilitating symptoms with most categorized into three groups: positive, negative and cognitive symptoms. Inflammation stated as one mechanism Which underlying symptom negative, especially deficit motivation, through effect cytokine inflammation of the basal ganglia. Anti-inflammatory pathway cholinergic is new neuroimmunomodulatory pathway found. Citicoline as an $\alpha 7nAChR$ agonist has a role as an anti-inflammatory which can prevent extreme inflammatory reactions in the brain. On research previously There are significant findings about effect of using citicoline adjuvant therapy on IL-6 levels and negative symptoms in schizophrenic patients. Research involving clinical trials still very limited about administration of citicoline against patient schizophrenia .

Purpose : Knowing influence citicoline adjuvants to symptom negative and IL-6 levels in patients schizophrenia receiving risperidone therapy.

Method : This is study experimental with design *Randomized clinical trials* with double-blind approach. Study performed on 40 patients schizophrenia treated at Hospital Specifically for Dadi Region, South Sulawesi Province. Patient grouped be 2 in random i.e. 20 patients given risperidone 4-6 mg/ day and therapy adjuvant oral citicoline 2,000 mg/day for 8 weeks (treatment) and 20 patients given risperidone 4-6 mg/ day (control). A total of 20 individuals Healthy used For control of IL-6 levels. Done measurement serum IL-6 levels before therapy (*baseline*) and 8th week. Done measurement symptom SANS clinical before therapy (*baseline*), 4th week and 8th week post therapy. Data analyzed by Chi-Square test, Independent T Test, Paired T test and Spearman's Test.

Results: There is change symptom negative ones significant in patients schizophrenia that gets risperidone therapy and citicoline adjuvant or alone received risperidone at both in 4th week and 8th week of therapy, however change more many patients schizophrenia that gets risperidone and citicoline adjuvant therapy. There is decline group serum IL-6 levels treatment nor group control after 8th week of therapy, however No There is difference significant decline serum IL-6 levels in both group . There is no significantly correlation in statistics between negative symptoms with serum IL-6 levels in both group, however in a manner clinical repair negative symptoms followed with decline serum IL-6 level.

Conclusion: Citicoline adjuvant therapy orally 2,000 mg / day for 8 weeks able repair symptom more negative better than with only risperidone therapy but There is no difference significant in decreased serum IL-6 inter group .

Keywords : Schizophrenia , Risperidone, Citicoline , SANS, IL-6.

DAFTAR ISI

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	ii
KATA PENGANTAR	iii
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR BAGAN.....	xv
DAFTAR SINGKATAN.....	xvi
BAB I	
PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus.....	5
1.4 Hipotesis Penelitian	6
1.5 Manfaat Penelitian	6
1.5.1 Manfaat Praktis.....	6
1.5.2 Manfaat Teoritis.....	7
1.5.3 Manfaat Metodologik.....	7
BAB II	
TINJAUAN PUSTAKA.....	8
2.1 Skizofrenia	8
2.1.1 Definisi Skizofrenia.....	8
2.1.2 Patofisiologi Skizofrenia.....	8
2.1.3 Diagnosis Skizofrenia	17
2.1.4 Gejala Negatif Skizofrenia	21
2.2 Interleukin-6	23
2.2.1 Peran Interleukin-6 dalam Inflamasi Sistem Saraf	23
2.2.2 Mekanisme Peran IL-6 pada Skizofrenia	27
2.2.3 Hubungan Kadar IL-6 dengan Gejala Negatif pada Skizofrenia	
28	
2.3 Terapi Risperidone pada Skizofrenia	31
2.3.1 Definisi dan Struktur Kimia Risperidon.....	31
2.3.2 Farmakokinetik Risperidone.....	33
2.3.3 Mekanisme Aksi Risperidon	34
2.3.4 Dosis dan Keamanan Risperidon Pada Skizofrenia	35
2.3.5 Indikasi dan Kontraindikasi Risperidon	36
2.4 Terapi Adjuvan Citicoline	37
2.4.1 Definisi dan Struktur Citicoline	37
2.4.2 Farmakokinetik dan Farmakodinamik Citicoline	38
2.4.3 Metabolisme Citicoline	39
2.4.4 Dosis dan Keamanan Citicoline	41
2.4.5 Efek Neuroprotektif Citicoline.....	42

2.4.6 Efek Pemberian Citicoline Pada Neurotransmitter Pasien	46
Skizofrenia	46
2.4.7 Pengaruh Adjuvan Citicoline terhadap Gejala Negatif	49
2.4.8 Pengaruh Adjuvan Citicoline terhadap Kadar IL-6	50
BAB III	
KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP	54
3.1 Kerangka Teori	54
3.2 Kerangka Konsep.....	55
BAB IV	
METODE PENELITIAN.....	56
4.1 Desain Penelitian	56
4.2 Waktu dan Tempat Penelitian	56
4.2.1 Waktu Penelitian.....	56
4.2.2 Tempat Penelitian.....	56
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	56
4.3.1 Populasi Penelitian.....	56
4.3.2 Sampel Penelitian	57
4.3.3 Perkiraan Besar Sampel.....	57
4.3.4 Cara Pengambilan Sampel.....	58
4.4 Jenis Data Dan Instrumen Penelitian	59
4.4.1 Jenis Data	59
4.4.2 Instrumen Penelitian	59
4.5 Manajemen Penelitian	59
4.5.1 Pengumpulan Data.....	59
4.5.2 Teknik Pengolahan Data.....	63
4.5.3 Penyajian Data	64
4.6 Etik Penelitian	64
4.7 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	64
4.8 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	66
4.8.1 Definisi Operasional.....	66
4.8.2 Kriteria Objektif	71
4.9 Alur Penelitian	76
BAB V	
HASIL DAN PEMBAHASAN	77
5.1. Hasil Penelitian	77
5.1.1 Partisipasi Subjek Penelitian	77
5.1.2 Karakteristik Sosiodemografik, Nilai SANS dan Interleukin-6 Baseline	78
5.1.3 Perbandingan nilai SANS Total pada Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol.....	79
5.1.4 Perbandingan Kadar Interleukin-6 Serum Pada Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol	83
5.1.5 Korelasi antara nilai SANS total dengan Kadar IL-6 serum pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.....	85
5.2. Pembahasan	88
5.3. Keterbatasan Penelitian.....	101

BAB VI	
KESIMPULAN DAN SARAN.....	102
6.1. Kesimpulan	102
6.2 Saran	102
DAFTAR PUSTAKA.....	103
Lampiran.....	112
BIODATA PENULIS.....	121

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian (n=20)	78
Tabel 2. Analisis perubahan nilai SANS total pada kelompok perlakuan	79
Tabel 3. Analisis perubahan nilai SANS total pada kelompok kontrol.	79
Tabel 4. Analisis perbandingan nilai SANS total antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol pada baseline dan pekan ke-4	80
Tabel 5. Analisis perbandingan nilai SANS total antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol pada pekan ke-4 dan pekan ke-8.....	81
Tabel 6. Analisis perbandingan nilai SANS total antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol pada baseline dan pekan ke-8.	82
Tabel 7. Analisis perubahan nilai IL-6 serum pada kelompok perlakuan	84
Tabel 8. Analisis perubahan Nilai IL-6 Serum pada Kelompok Kontrol	84
Tabel 9. Analisis perbandingan kadar IL-6 serum antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol pada baseline dan pekan ke-8	82
Tabel 10. Korelasi antara nilai SANS total (baseline dan pekan ke-8) dengan kadar Interleukin-6 serum (baseline dan pekan ke-8) pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.	86

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Hipotesis mikroglia pada skizofrenia.....	11
Gambar 2. Tinjauan tentang stres oksidatif dan perubahan imunitas tubuh berpengaruh pada sinapsis tripartit glutamatergik pada skizofrenia.	13
Gambar 3. Hipotesis dopaminergik Skizofrenia.	15
Gambar 4. Sintesis IL-6 di otak.....	25
Gambar 5. Mekanisme penyebab skizofrenia yang dimediasi oleh sistem imun	28
Gambar 1 6. Hipotesis hubungan antara sitokin inflamasi dan gejala negatif skizofrenia	29
Gambar 7. Pengelompokan antipsikotik.....	31
Gambar 8. Struktur kimia risperidone	32
Gambar 9. Mekanisme kerja risperidone	35
Gambar 10. Dosis dan cara pemberian risperidone pada skizofrenia berdasarkan populasi.....	36
Gambar 11. Struktur kimia citicoline	38
Gambar 12. Jalur metabolisme utama citicoline	40
Gambar 13.a Efek neuroprotektif citicoline	45
Gambar 13.b Model Ilustrasi Hipotesis interaksi dopaminergik dan jalur glutamatergik yang mendasari defisit pada skizofrenia, bersama dengan komponen GABAergik dan alfa7-kolinergik.....	48
Gambar 14. Grafik Perbandingan penurunan nilai SANS total pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.	83

Gambar 15. Perbandingan penurunan IL-6 serum pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol	85
Gambar 16. Grafik korelasi antara nilai SANS total (baseline dan pekan ke-8) dengan interleukin-6 serum (baseline dan pekan ke-8) kelompok perlakuan	87
Gambar 17. Grafik korelasi antara nilai SANS total (baseline dan pekan ke-8) dengan interleukin-6 serum (baseline dan pekan ke-8) kelompok kontrol	87

DAFTAR BAGAN

Bagan 1. Kerangka Teori	56
Bagan 2. Kerangka Konsep.....	57
Bagan 3. Alur Penelitian.....	78

DAFTAR SINGKATAN

ADAM17	<i>A Disintegrin and Metalloproteinase Domain 17</i>
AGP	<i>Alpha 1-Acid Glycoprotein</i>
BBB	<i>Blood Brain Barrier</i>
CAP	<i>Cholinergic Anti Inflammatory Pathway</i>
CRP	<i>C-Reactive Protein</i>
DSM-5	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5</i>
GABA	<i>Gamma-Amino-Butyric-Acid</i>
IFN- γ	<i>Interferon (IFN)-Gamma</i>
IL-6	<i>Interleukin-6</i>
IL-1 β	<i>Interleukin-1-Betha</i>
LPS	<i>Lipopolisakarida</i>
MCP-1	<i>Monocyte Chemoattractant</i>
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor-Alpha</i>
NMDA	<i>N- methyl-D-aspartate</i>
PANSS	<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>
PCP	<i>Phencyclidine</i>
ROS	<i>Reactive Oxidative Species</i>
RNS	<i>Reactive Nitrosative Species</i>
PPDGJ-III	<i>Pedoman Penggolongan Diagnosis Gangguan Jiwa-III</i>
SANS	<i>Scale for the Assessment of Negative Symptoms</i>
SIRT1	<i>Silent Information Regulator 1</i>
TACE	<i>TNF-α converting enzyme</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Skizofrenia adalah gangguan jiwa berat yang menimpa lebih dari 21 juta orang di seluruh dunia (Nuno et al., 2019). Skizofrenia mempengaruhi sekitar 7 per seribu populasi orang dewasa, kebanyakan pada kelompok usia 15-35 tahun (Maqbool et al., 2019). Angka kejadian skizofrenia di Indonesia sebesar 6,7 per 1000 rumah tangga tahun 2018 (Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas), 2018). Angka kejadian skizofrenia di Sulawesi Selatan tahun 2018 mencapai 8,85% (Riskesdas, 2018).

Skizofrenia memiliki berbagai gejala yang melemahkan dengan sebagian besar dikategorikan ke dalam tiga kelompok: gejala positif, negatif dan kognitif. Gejala negatif meliputi afek tumpul, anhedonia, dan penarikan diri dari sosial (Gomes & Grace, 2021). Gejala negatif muncul pada lebih dari 50% orang dengan skizofrenia, berdampak besar pada fungsi kehidupan, dan menimbulkan beban besar bagi pasien, keluarga, dan sistem perawatan kesehatan (Galderisi et al., 2018). Gejala negatif skizofrenia bersifat melemahkan dan kronis, sulit diobati dan berkontribusi pada hasil fungsional yang buruk (Goldsmith & Rapaport, 2020).

Defisit motivasi merupakan gejala negatif utama dan berhubungan perubahan dalam pemrosesan *reward*, yang melibatkan daerah subkortikal seperti ganglia basalis. Daerah kaya dopamin seperti striatum ventral, telah terlibat dalam defisit pemrosesan *reward*. Inflamasi dinyatakan sebagai

salah satu mekanisme yang mendasari gejala negatif, khususnya defisit motivasi, melalui efek sitokin inflamasi pada ganglia basalis (Goldsmith & Rapaport, 2020). Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa perubahan utama dari sistem kekebalan bawaan berhubungan pada skizofrenia. Interleukin-6 (IL-6) mempunyai peran pada skizofrenia yang berhubungan dengan mikroglia yang teraktivasi dan mengganggu kelangsungan hidup neuron dengan meningkatkan stres oksidatif dan mengurangi dukungan neurotropik (Khandaker et al., 2015). Peningkatan ekspresi IL-6 dalam sistem saraf pusat dari astrosit dan mikroglia yang teraktivasi menjadi mediator penting dari interaksi antara sistem kekebalan tubuh dan sistem saraf pusat pada skizofrenia (Shahraki et al., 2016).

Obat antipsikotik menjadi terapi standar skizofrenia dengan memblokir reseptor dopamin, dan menargetkan tidak hanya reseptor D2 tetapi juga reseptor D3 dan D4 yang terlibat dalam berbagai fungsi termasuk proses kognitif. Antipsikotik yang memiliki sifat sebagai antagonis reseptor seperti antagonis reseptor D2 berperan mengurangi gejala positif dan dapat menyebabkan penurunan kognisi dengan cara yang tergantung pada dosis (Bittner et al., 2021). Terapi obat yang memblokir reseptor D2 tipe dopamin bermanfaat untuk mengendalikan gejala positif penyakit, tetapi bukan gejala negatif atau kognitif (Bradford, 2009). Risperidone sebagai obat antipsikotik atipikal yang menunjukkan afinitas yang lebih tinggi untuk reseptor 5-HT_{2A} daripada reseptor D2 dan afinitas yang lebih rendah untuk reseptor D2 dibandingkan dengan yang terlihat pada

antipsikotik konvensional. Efek dari mekanisme kerja obat ini diharapkan terkait dengan perbaikan pada gejala kognitif dan negatif (Horacek et al., 2006). Adanya peran inflamasi pada patofisiologi skizofrenia yang berkaitan dengan gejala negatif menjadikan adanya peran obat antiinflamasi yang dapat digunakan dalam terapi adjuvan skizofrenia untuk mengatasi gejala negatif. Jalur anti-inflamasi kolinergik (CAP) adalah jalur neuro-immunomodulator yang baru ditemukan. Reseptor alfa-7-asetilkolin-nikotik reseptor ($\alpha 7nAChR$) adalah komponen fundamental dari jalur ini, yang berinteraksi dengan asetilkolin (ACh) dan memulai peristiwa molekuler intraseluler. Sejumlah besar penelitian telah menunjukkan bahwa aktivasi $\alpha 7nAChR$ dapat secara efektif mengubah profil sitokin, dan akibatnya memberikan efek penghambatan pada peradangan lokal dan sistemik (Wu et al., 2021).

Citicoline merupakan molekul organik kompleks yang diproduksi secara endogen sebagai molekul perantara dalam sintesis de novo fosfolipid membran sel. Citicoline dengan cepat dihidrolisis menjadi kolin dan sitidin oleh membran fosfodiesterase ketika diberikan secara eksogen. Dengan demikian, kadar kolin di otak dan sirkulasi darah meningkat. Kolin meningkatkan sintesis asetilkolin dan pelepasannya ke celah sinaptik. Peningkatan aktivitas sistem simpatis dan kolinergik yang dimediasi citicoline menyebabkan banyak efek farmakologis dan fisiologis (Barış et al., 2019). Citicoline mempunyai peran sebagai antiinflamasi yang dapat mencegah reaksi inflamasi ekstrim di otak dengan menghambat pelepasan

asam lemak bebas dan mengurangi kerusakan sawar darah-otak. Citicoline juga menunjukkan aktivitas agonis $\alpha 7nAChR$ yang secara keseluruhan memiliki efek terapeutik yang bermanfaat pada pasien skizofrenia (Ghajar et al., 2018). Citicoline juga menghambat eksitotoksisitas neuron melalui pelemahan konsentrasi glutamin di celah sinaptik dengan menambah serapan glutamat melalui peningkatan ekspresi transporter glutamat (Al-kuraishy et al., 2022).

Ghajar et al. (2018) pada penelitiannya melaporkan bahwa penggunaan citicoline sebagai terapi adjuvan pada pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi risperidone efektif dapat menurunkan gejala negatif. Sementara itu, dilaporkan bahwa peningkatan IL-6 sebagai biomarker inflamasi yang mendasari mekanisme gejala negatif skizofrenia (Goldsmith & Rapaport, 2020). Namun belum ada penelitian yang secara langsung melakukan penelitian berkaitan dengan pengaruh penggunaan terapi adjuvan citicoline terhadap kadar IL-6 pada pasien skizofrenia.

Adanya penemuan yang bermakna tentang efek penggunaan terapi adjuvan citicoline terhadap kadar IL-6 dan gejala negatif pada pasien skizofrenia. Adanya biomarker IL-6 serum yang sebanding dengan gejala negatif dapat menjadi alat pengukuran yang sederhana dan akurat dalam memprediksi prognosis pengobatan skizofrenia. Penelitian ini juga dapat memberikan informasi mengenai optimalisasi tatalaksana farmakologi pada pasien skizofrenia dengan menambahkan terapi citicoline untuk memperbaiki gejala negatif. Penelitian yang melibatkan uji klinis masih

sangat terbatas mengenai pemberian citicoline terhadap pasien skizofrenia. Atas dasar ini peneliti tertarik untuk melakukan penelitian pengaruh pemberian terapi adjuvan citicoline terhadap gejala negatif dan kadar IL-6 pada pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi risperidone.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah: Bagaimana pengaruh adjuvan citicoline terhadap gejala negatif dan kadar IL-6 pada pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi risperidone?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh adjuvan citicoline terhadap gejala negatif dan kadar IL-6 pada pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi risperidone.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur gejala negatif pasien skizofrenia yang hanya mendapatkan terapi risperidone pada awal penelitian (*baseline*), pekan ke-4 dan pekan ke-8.
2. Mengukur gejala negatif pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi risperidone dan adjuvan citicoline pada awal penelitian (*baseline*), pekan ke-4 dan pekan ke-8.

3. Mengukur kadar IL-6 serum pasien skizofrenia yang hanya mendapatkan terapi risperidone pada awal penelitian (*baseline*) dan pekan ke-8.
4. Mengukur kadar IL-6 serum pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi risperidone dan adjuvan citicoline pada awal penelitian (*baseline*) dan pekan ke-8.
5. Membandingkan perubahan gejala negatif pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada awal penelitian (*baseline*), pekan ke-4 dan pekan ke-8.
6. Membandingkan perubahan kadar IL-6 serum pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada awal penelitian (*baseline*) dan pekan ke-8.
7. Menentukan korelasi antara gejala negatif dan kadar IL-6 pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi risperidone dan adjuvan citicoline.

1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis dari penelitian ini adalah Pemberian terapi adjuvan citicoline pada kelompok penderita Skizofrenia yang mendapat risperidone dapat memperbaiki gejala negatif disertai penurunan nilai IL-6 lebih besar dibandingkan kelompok penderita Skizofrenia yang mendapat Risperidon tanpa pemberian terapi adjuvan citicoline.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Praktis

Manfaat praktis dari penelitian ini adalah sebagai bahan acuan bagi

Spesialis Ilmu Kedokteran Jiwa/Psikiater untuk penatalaksanaan pasien skizofrenia.

1.5.2 Manfaat Teoritis

1. Menambah pengetahuan dan pemahaman mengenai pengaruh terapi adjuvan citicoline terhadap gejala negatif dan kadar IL-6 pasien skizofrenia.
2. Memberikan kontribusi ilmiah terutama dalam pendekatan psikososial mengenai pengaruh terapi adjuvan citicoline terhadap gejala negatif dan kadar IL-6 pasien skizofrenia.

1.5.3 Manfaat Metodologik

Menjadi dasar penelitian lebih lanjut mengenai terapi adjuvan citicoline pada pasien skizofrenia.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Skizofrenia

2.1.1 Definisi Skizofrenia

Skizofrenia merupakan gangguan otak yang mempengaruhi cara seseorang bertindak, berpikir, dan memandang dunia (Ganguly et al., 2018). Skizofrenia dinyatakan sebagai gangguan neurodegeneratif kronis yang melemahkan yang ditandai dengan gejala positif, negatif dan kognitif. Gejala positif atau psikotik termasuk halusinasi, waham dan fragmentasi pemikiran. Gejala negatif meliputi afek tumpul, anhedonia, dan penarikan sosial. Gejala kognitif terkait dengan defisit dalam domain kognitif utama seperti memori kerja, perhatian, pembelajaran dan memori verbal, dan pemecahan masalah (Gomes & Grace, 2021). Gejala-gejala tersebut disertai dengan penurunan fungsi, peningkatan beban pengobatan, memburuknya kualitas hidup dan meningkatnya biaya perawatan medis (Huang et al., 2020).

2.1.2 Patofisiologi Skizofrenia

Kombinasi faktor lingkungan dan genetik yang terkait dengan penyimpangan dari proses perkembangan saraf normal dimulai jauh sebelum munculnya gejala klinis dan menyebabkan perkembangan skizofrenia. Merupakan ciri khas skizofrenia bahwa kerusakan otak dimulai

pada periode awal kehidupan dan bermanifestasi setelah waktu yang lama(Aricioglu et al., 2016).

Berbagai teori menjelaskan patofisiologi skizofrenia meliputi inflamasi, hipotesis glutamat, hipotesis dopamin, hipotesis GABA dan hipotesis kolinergik yang berkaitan dengan gejala positif dan negatif yang dijelaskan sebagai berikut:

1. Neuroinflamasi

Inflamasi juga dinyatakan sebagai salah satu patofisiologi skizofrenia. Kejadian buruk di awal kehidupan termasuk infeksi ibu dan stres perinatal telah terbukti mengubah proses perkembangan saraf dan mendukung kerentanan terhadap skizofrenia di kemudian hari. Oleh karena itu, penelitian epidemiologis telah menunjukkan hubungan yang signifikan antara berbagai faktor risiko kehidupan awal dan skizofrenia termasuk infeksi prenatal, infeksi maternal, peradangan selama kehamilan, komplikasi persalinan serta infeksi neonatal dan anak-anak (Bartolomeis et al., 2022).

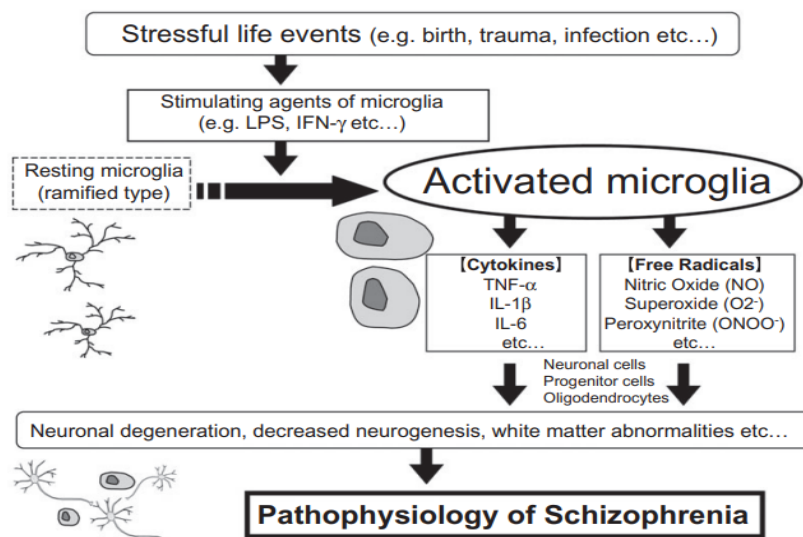
Banyak penelitian saat ini melaporkan bahwa paparan virus atau bakteri patogen selama kehamilan ibu meningkatkan risiko berkembangnya skizofrenia. Studi menunjukkan bahwa infeksi ibu dengan influenza, toxoplasma gondii, virus penyakit borna, dan rubella menyebabkan peningkatan prevalensi skizofrenia pada keturunannya. Dan paparan agen infeksius seperti bakteri lipopolisakarida (LPS) dan poliribosinik dan asam poliribositidilat (poli I:C) yang meniru infeksi virus dapat menyebabkan

perubahan perilaku yang mirip seperti skizofrenia, agen infeksius tersebut secara bersamaan meningkatkan kadar sitokin pro-inflamasi. Peningkatan produksi sitokin sebagai konsekuensi dari infeksi ibu dapat menyebabkan perkembangan sel abnormal dan seterusnya kerusakan otak akibat perubahan fungsi kekebalan tubuh di otak. Paparan serangan kekebalan masa prenatal dapat memperburuk proses perkembangan dan pematangan sistem saraf dengan mengubah sistem respon imun pusat dan perifer bayi pada periode pra- dan pascakelahiran (Aricioglu et al., 2016).

Model aktivasi imun maternal yang melibatkan disfungsi plasenta dan gangguan jaringan sitokin berujung pada mikroglia yang teraktivasi yang mempengaruhi jumlah, struktur, posisi dan kelangsungan hidup sel glial yang selanjutnya berkontribusi pada perubahan morfologis dan fungsional di otak. Faktanya, paparan peradangan pada masa prenatal menghasilkan perubahan profil ekspresi gen dalam struktur *hippocampal* dan perubahan luas pada sirkuit neuron *γ-aminobutyric acid (GABA)ergic*, glutamatergik dan serotonergik yang serupa dengan yang diamati pada skizofrenia, sehingga memberikan dasar untuk model psikosis yang diinduksi infeksi.

Pola makan ibu yang tidak memadai juga bisa berperan dengan menginduksi keadaan malabsorpsi dan peradangan yang berpotensi mengganggu kehamilan dan perkembangan janin yang menjadi predisposisi gangguan perkembangan saraf termasuk skizofrenia. Telah diusulkan bahwa respon imunologi, termasuk imunitas bawaan dan adaptif,

dapat memediasi proses patofisiologis yang bertanggung jawab atas timbulnya skizofrenia. Selama aktivasi imun maternal, mediator pro-inflamasi seperti sitokin, kemokin, antibodi, dan protein fase akut dilepaskan ke dalam aliran darah ibu, meningkatkan permeabilitas sawar plasenta dan sawar darah-otak janin, memungkinkan mediator inflamasi memasuki jaringan otak janin. Di SSP, mediator pro-inflamasi ini dapat mengaktifkan sel-sel mikroglial yang pada gilirannya dapat melepaskan sitokin pro-inflamasi seperti TNF(*tumor necrosis factor*) – α , IL-1 β , dan IL-6 dan zat neurotoksik yang menyebabkan proses neuroinflamasi dan neurodegeneratif. Akibatnya, sel-sel imun yang bersirkulasi dapat menginfiltrasi otak, meningkatkan kadar sitokin dan melepaskan antibodi yang memperburuk peradangan dengan mempengaruhi proses-proses mendasar untuk pematangan otak normal seperti mielinisasi, pemangkasan sinaptik, dan remodeling neuron (Bartolomeis et al., 2022).



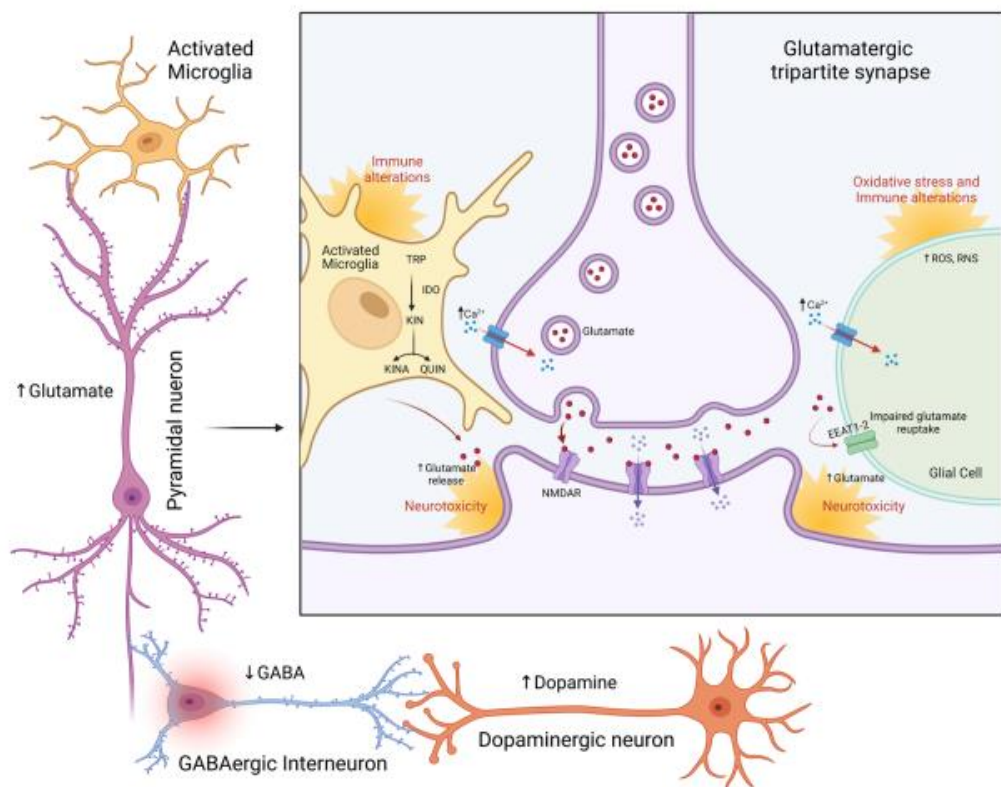
Gambar 1. Hipotesis mikroglia pada skizofrenia.

Aktivator imunologis/inflamasi seperti interferon (IFN)- γ dan lipopolisakarida (LPS), yang diinduksi oleh berbagai peristiwa stres dan peristiwa kehidupan, mengaktifkan mikroglia di sistem saraf pusat. Mikroglia aktif melepaskan sitokin pro-inflamasi dan radikal bebas. Mediator ini diketahui menyebabkan degenerasi saraf, kelainan materi putih dan penurunan neurogenesis. Interaksi neuron-mikroglia ini dengan demikian dapat menjadi salah satu faktor penting dalam patofisiologi skizofrenia. IL : interleukin; TNF : faktor nekrosis tumor. Sumber : (Monji et al., 2009)

2. Hipotesis Glutamat

Hipotesis utama saat ini untuk penyebab skizofrenia mengusulkan bahwa aktivitas glutamat pada reseptor NMDA bersifat hipofungsional karena kelainan dalam pembentukan sinapsis NMDA glutamatergik selama perkembangan saraf. "Hipotesis hipofungsi reseptor NMDA dari skizofrenia" muncul sebagian dari pengamatan bahwa ketika reseptor NMDA dibuat hipofungsional melalui antagonis reseptor NMDA berupa PCP (phencyclidine) atau ketamin. Yang menarik tentang hipotesis hipofungsi reseptor NMDA pada skizofrenia tidak sama halnya seperti amfetamin yang hanya mengakibatkan gejala positif tetapi PCP dan ketamin juga mengakibatkan gejala kognitif, negatif, dan afektif skizofrenia seperti penarikan diri secara sosial dan disfungsi eksekutif (Stahl, 2016). Pengamatan klinis menunjukkan bahwa skizofrenia bisa menjadi konsekuensi dari kekurangan neurotransmisi eksitatori yang dimediasi glutamat melalui sub tipe reseptor glutamat NMDA. Diperkirakan bahwa gangguan fungsional yang terjadi dalam sistem dopaminergik melalui efek modulasi dopamin pada neuron glutamatergik dapat dipengaruhi oleh

transmisi neuron glutamatergik melalui reseptor NMDA (Wilianto & Yulistiani, 2019). Jadi, selain disregulasi neurotransmisi pada dopaminergik, hipofungsi reseptor NMDA dianggap sebagai salah satu inti mekanisme skizofrenia (Aricioglu et al., 2016).



Gambar 2. Tinjauan tentang stres oksidatif dan perubahan imunitas tubuh berpengaruh pada sinapsis tripartit glutamatergik pada skizofrenia.

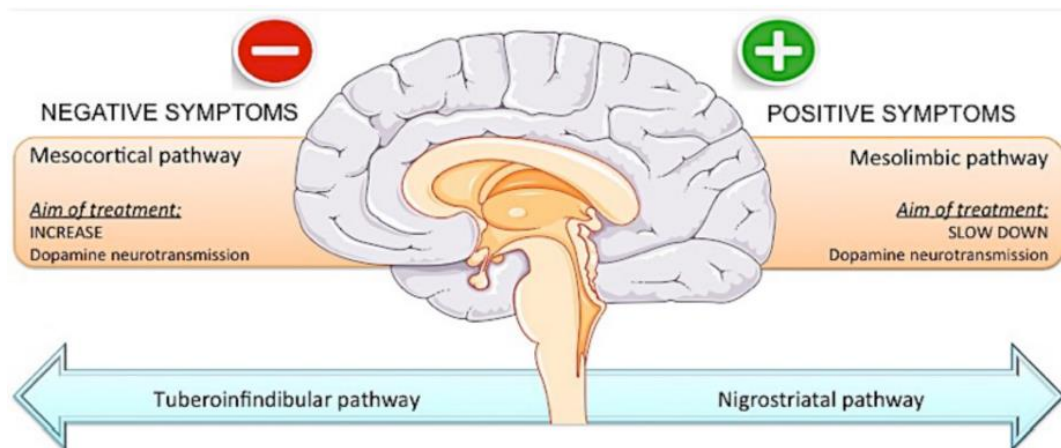
Stres oksidatif kronis dapat memicu beberapa perubahan intraseluler yang bertanggung jawab atas peningkatan masuknya Ca²⁺ neuron dan karenanya akumulasi ROS (reactive oxidative species) dan RNS (reactive nitrosative species) mengganggu transmisi sinaptik. Aksi respon imun pada sel glial dapat menyebabkan gangguan reuptake glutamat, menginduksi peningkatan lebih lanjut dari influx Ca²⁺ neuronal, sedangkan pada neuron

dapat secara langsung mengubah transmisi membran reseptor AMPA dan reseptor NMDA. KINA (asam kynurenic) dan QUIN (asam quinolinic), metabolit neuroaktif dari jalur TRP (triptofan)/ KIN (kynurenin), masing-masing bertindak sebagai antagonis dan agonis reseptor NMDA. Mengikuti hipotesis glutamatergik skizofrenia, telah diusulkan bahwa ketidakseimbangan dalam jalur KIN, meningkatkan produksi KINA di atas QUIN (asam quinolinic) yang mengakibatkan mikroglia teraktivasi dan neurotoksisitas yang dimediasi KINA (asam kynurenic). Selain itu, disfungsi interneuron inhibitori GABA-ergik dapat menyebabkan badai glutamat dari glutamatergik eksitatori neuron piramidal kortikal dan badai dopamin subkortikal. GABA (γ -asam aminobutirat); TRP (triptofan); IDO (indoleamin 2,3-dioksigenase); KIN (kynurenine); KINA (asam kynurenic); QUIN (asam quinolinic); ROS (spesies oksidatif reaktif); RNS (spesies nitrosatif). Sumber : (Bartolomeis et al., 2022)

3. Hipotesis dopamin

Diketahui bahwa perubahan terjadi pada transmisi dopaminergik mesokortikal dan mesolimbik pada pasien skizofrenia. Dengan kata lain, hipoaktivasi transmisi dopaminergik mesokortikal ke korteks prefrontal, sementara ada hiperaktivasi neurotransmisi dopaminergik mesolimbik yang dapat diamati pada skizofrenia. Sementara stimulasi dopaminergik tidak mencukupi di reseptor kortikal D1 menjelaskan gangguan fungsi kognitif dan gejala negatif sedangkan peningkatan stimulasi reseptor D2 di struktur subkortikal dianggap bertanggung jawab atas gejala positif

pada skizofrenia. Fakta efek psikogenik dari psikostimulan yang mampu memberikan respon positif terhadap pengobatan dengan antipsikotik yang bekerja dengan memblokir reseptor D2 konsisten dengan teori klasik dopaminergik yang disebutkan di atas (Aricioglu et al., 2016).



Gambar 3. Hipotesis dopaminergik Skizofrenia.

Hiperaktivasi dopaminergik jalur mesolimbik menyebabkan gejala positif skizofrenia melalui peningkatan stimulasi reseptor D2 di daerah limbik, sedangkan hipoaktivasi dopaminergik jalur mesokortikal menyebabkan gejala negatif dan kognitif dengan penurunan aktivasi reseptor D1 di area kortikal. Regimen pengobatan yang ideal harus menurunkan aktivasi jalur mesolimbik sementara itu juga harus meningkatkan stimulasi daerah kortikal. Juga mengubah aktivitas jalur lain (jalur tuberoinfundibular dan nigrostriatal) yang saat ini bertanggung jawab atas efek samping antipsikotik. Sumber : (Aricioglu et al., 2016).

4. Hipotesis GABA

Gamma-aminobutyric acid (GABA) adalah neurotransmitter inhibitori utama di SSP. Interneuron GABAergik 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 inhibisi di korteks serebral yang merupakan salah satu faktor kunci dalam patomekanisme skizofrenia. Peran GABA dalam skizofrenia pertama kali diperhatikan oleh Eugene Roberts pada tahun 1972. Pertama kali disarankan bahwa GABA dapat diterapkan untuk pengobatan skizofrenia karena menghambat pensinyalan dopaminergik (Piotr et al., 2018).

5. Hipotesis kolinergik

Telah diusulkan bahwa beberapa penanda penting yang berhubungan dengan etiologi skizofrenia, tidak hanya sistem dopaminergik dan glutamatergik, tetapi juga sistem kolinergik yang berpengaruh pada gejala positif dan negatif. Komponen sistem kolinergik dapat mempengaruhi banyak daerah sistem saraf pusat, terutama neuron dari otak depan basal dan nukleus septum medial yang berhubungan dengan daerah kortikal dan daerah hippocampus (Wu et al., 2021)(Bencherif et al., 2012).

Ada banyak reseptor untuk ACh. Subtipe utamanya adalah subtipe reseptor kolinergik nikotinik dan muskarinik. Dua dari reseptor kolinergik nikotinik SSP yang paling penting adalah subtipe dengan semua subunit $\alpha 7$, dan subtipe dengan subunit $\alpha 4$ dan $\beta 2$. Subtipe $\alpha 4\beta 2$ adalah postsinaptik dan memainkan peran penting dalam pengaturan pelepasan dopamin di nukleus accumbens. Dia dianggap sebagai target utama nikotin

dalam rokok, dan berkontribusi pada penguatan dan sifat adiktif dari tembakau.

Reseptor alfa-7-asetilkolin-nikotinik berada di presinaptik atau postsinaptik. Reseptor alfa-7-asetilkolin-nikotinik postsinaptik menjadi mediator penting dari fungsi kognitif di korteks prefrontal. Reseptor alfa-7-asetilkolin-nikotinik di presinaptik dan di neuron kolinergik, yang menengahi proses rilis "*feed-forward*" dimana asetilkolin bisa memfasilitasi pelepasannya sendiri dengan menduduki reseptor alfa-7-nikotinik. Lebih-lebih lagi, Reseptor $\alpha 7$ -nikotinik terdapat pada neuron yang melepaskan neurotransmitter lain, seperti dopamine dan glutamate. Ketika asetilkolin berdifusi menjauh dari sinapsnya untuk menempati heteroreseptor presinaptik, asetilkolin memfasilitasi pelepasan dari neurotransmitter di presinaptik (misalnya, dopamin atau glutamat). Reseptor alfa-7-asetilkolin-nikotinik diposisikan untuk secara langsung atau tidak langsung memodifikasi aktivitas *firing* neuron dopamin dan mengatur pelepasan dopamin dan mampu mempengaruhi aktivitas daerah otak yang bertindak sebagai awal atau akhir dari jalur dopamin. Dengan demikian, hipofungsionalitas atau ekspresi reseptor alfa-7-asetilkolin-nikotinik yang rendah dapat menjadi bagian penting dari perkembangan patologi skizofrenia (Stahl, 2016) (Bencherif et al., 2012).

2.1.3 Diagnosis Skizofrenia

Skizofrenia didiagnosis dengan kriteria yang ditetapkan dalam *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM). Pada tahun

2013, edisi kelima DSM (DSM-5) tersedia dengan beberapa perubahan penting terkait skizofrenia seperti perubahan dalam kriteria diagnostik, penghilangan subtype skizofrenia, dan penambahan skala baru untuk menilai dimensi keparahan gejala (C-RDPSS). Berbeda dengan DSM-IV, pada DSM-5 seorang pasien harus memiliki minimal 2 gejala yang khas. Selain itu, dalam DSM-5, seorang pasien diharuskan memiliki setidaknya satu dari gejala positif berikut: delusi, halusinasi, atau bicara tidak teratur (Mattila et al., 2015).

Kriteria DSM-5 untuk diagnosis skizofrenia dijelaskan sebagai berikut (Rahman & Lauriello, 2016):

- A. Dua (atau lebih) dari gejala berikut ini, masing-masing muncul untuk porsi waktu yang signifikan selama periode 1 bulan (atau kurang jika berhasil diobati). Setidaknya salah satu dari gejala ini harus (1), (2), atau (3): (1) delusi, (2) halusinasi, (3) bicara tidak teratur (mis., sering tergelincir atau tidak koheren), (4) perilaku yang sangat tidak teratur atau katatonik, atau (5) gejala negatif (yaitu, berkurangnya ekspresi atau ketidakmauan emosional).
- B. Untuk waktu yang cukup lama sejak onset gangguan, tingkat fungsi di satu atau lebih bidang utama, seperti pekerjaan, hubungan interpersonal, atau perawatan diri, secara nyata berada di bawah tingkat yang dicapai sebelum onset (atau ketika gangguan onsetsnya adalah pada masa kanak-kanak atau remaja, terdapat kegagalan untuk mencapai tingkat yang diharapkan dari fungsi interpersonal,

akademik, atau pekerjaan).

- C. Tanda-tanda gangguan terus menerus dan bertahan selama minimal 6 bulan. Periode 6 bulan ini harus mencakup setidaknya 1 bulan gejala (atau kurang jika berhasil diobati) yang memenuhi Kriteria A (yaitu, gejala fase aktif) dan dapat mencakup periode gejala prodromal atau residual. Selama periode prodromal atau residual ini, tanda-tanda gangguan dapat dimanifestasikan hanya oleh gejala negatif atau oleh dua atau lebih gejala yang tercantum dalam Kriteria A yang muncul dalam bentuk yang dilemahkan (misalnya keyakinan aneh, pengalaman perseptual yang tidak biasa).
- D. Gangguan skizoafektif dan gangguan depresif atau bipolar dengan ciri psikotik telah disingkirkan karena 1) tidak ada episode depresif atau manik berat yang terjadi bersamaan dengan gejala fase aktif, atau 2) jika episode mood terjadi selama gejala fase aktif, mereka memiliki telah hadir untuk sebagian kecil dari total durasi periode aktif dan residual dari penyakit.
- E. Gangguan tersebut tidak disebabkan oleh efek fisiologis dari suatu zat (misalnya, obat yang disalahgunakan, pengobatan) atau kondisi medis lainnya.
- F. Jika ada riwayat gangguan spektrum autisme atau gangguan komunikasi sejak masa kanak-kanak, diagnosis tambahan skizofrenia dibuat hanya jika delusi atau halusinasi yang menonjol, selain gejala skizofrenia lain yang diperlukan, juga ada setidaknya

selama 1 bulan (atau kurang jika berhasil diobati).

Berdasarkan Pedoman Penggolongan Diagnosis Gangguan Jiwa (PPDGJ III/ICD-10), skizofrenia dapat ditegakkan apabila memenuhi kriteria (Departemen Kesehatan RI, 1993) :

- 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, seperti keadaan gaduh gelisah (excitement), posisi tubuh tertentu (posturing), atau fleksibilitas cerea, negativism, mutisme dan stupor.
- h. Gejala-gejala “negatif”: seperti sikap sangat apatis, bicara yang jarang dan respon emosional yang menumpul atau tidak wajar, biasanya yang mengakibatkan penarikan diri dari pergaulan sosial dan menurunnya kinerja sosial, tetapi harus jelas bahwa semua hal tersebut tidak disebabkan oleh depresi atau medikasi neuroleptika;
 - Adanya gejala-gejala khas tersebut di atas telah berlangsung selama kurun waktu satu bulan atau lebih (tidak berlaku untuk setiap fase nonpsikotik prodromal);
 - Harus ada suatu perubahan yang konsisten dan bermakna dalam mutu keseluruhan (overall quality) dari beberapa aspek perilaku pribadi (personal behaviour), bermanifestasi sebagai hilangnya minat, hidup tak bertujuan, tidak berbuat sesuatu, sikap larut dalam diri sendiri (self-absorbed attitude), dan penarikan diri secara sosial.

2.1.4 Gejala Negatif Skizofrenia

Gejala negatif pada skizofrenia, seperti afek tumpul, penarikan diri secara emosional, hubungan yang buruk, penarikan sosial secara pasif dan apatis, kesulitan dalam pikiran abstrak, pemikiran yang stereotipik dan

kurangangnya spontanitas, umumnya dianggap sebagai penurunan fungsi normal dan berhubungan dengan rawat inap yang lama dan fungsi sosial yang buruk. Meskipun pengurangan fungsi normal ini mungkin tidak sedramatis gejala positif, menarik untuk dicatat bahwa gejala negatif pada skizofrenia menentukan apakah pasien nantinya berfungsi dengan baik atau buruk. Pastinya, pasien akan mengalami gangguan dalam kemampuan mereka untuk berinteraksi dengan orang lain ketika gejala positif mereka di luar kendali, tetapi tingkat gejala negatif mereka akan sangat menentukan apakah penderita skizofrenia dapat hidup mandiri, mempertahankan hubungan sosial yang stabil, atau masuk kembali tempat kerja (Stahl, 2016).

Secara klasik, setidaknya ada lima jenis gejala negatif yang semuanya dimulai dengan huruf A :

1. Alogia : disfungsi komunikasi; terbatasnya kelancaran dan produktivitas pemikiran dan ucapan.
2. Afek menumpul atau mendatar : terbatasnya jangkauan dan intensitas ekspresi emosional
3. Asosialitas : berkurangnya dorongan dan interaksi sosial
4. Anhedonia : berkurangnya kemampuan untuk mengalami kesenangan
5. Avolisi : Berkurangnya keinginan, motivasi atau kegigihan; pembatasan dalam inisiasi perilaku yang diarahkan pada tujuan.

Gejala negatif merupakan kelompok gejala yang heterogen yang

berbeda dalam penyebab, perjalanan longitudinal dan pengobatan. Gejala negatif terdiri dari gejala primer dan sekunder yang dapat bersifat sementara atau bertahan lama. Gejala negatif primer dan bertahan lama disebut gejala defisit. Gejala negatif mungkin sekunder dari gejala positif, gejala afektif atau gejala ekstrapiramidal, sedasi yang diinduksi antipsikotik dan faktor terkait penyakit dan terkait pengobatan lainnya (Galderisi et al., 2018).

Dua instrumen yang paling banyak digunakan untuk mengukur gejala negatif adalah *Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)*, dan Skala Sindrom Positif dan Negatif (PANSS) (Galderisi et al., 2018). *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-apaty, 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 (Andreasen N.C., 1982).

2.2 Interleukin-6

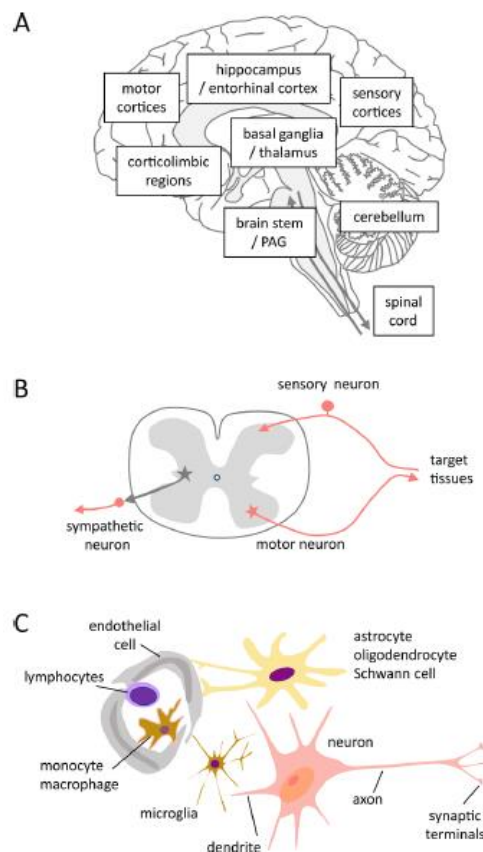
2.2.1 Peran Interleukin-6 dalam Inflamasi Sistem Saraf

Interleukin-6 (IL-6) termasuk dalam kelompok sitokin bundel empat heliks yang meliputi IL-11, IL-27, leukemia inhibitory factor (LIF), oncostatin M(OSM), cardiotrophin-1 (CT-1), neuropoietin dan mirip cardiotrophin faktor

sitokin-1 (juga dikenal sebagai neurotrophin 1 baru dan faktor stimulasi sel B-3). IL-6 dapat disekresikan oleh sel imun (sel T, sel B, makrofag dan mikroglia) dan sel non-imun (sel otot, adiposit, fibroblas, sel endotel, neuron). Sebaliknya, reseptor IL-6 (IL-6R) hanya ditemukan pada subset tipe sel terbatas, termasuk hepatosit, beberapa leukosit dan mikroglia tetapi tidak pada oligodendrosit atau astrosit (Hsu et al., 2015; Rothaug et al., 2016).

Dalam sistem saraf, IL-6 berperan penting dalam perkembangan, diferensiasi, regenerasi dan degenerasi neuron. Tempat utama sintesis IL-6 adalah sel imun termasuk makrofag, sel glial dan neuron (Gambar 5) Gambar 5(A) menunjukkan bahwa IL-6 dihasilkan di sebagian besar area kortikal, serebelar, batang otak, dan sumsum tulang belakang. Gambar 5 (B) menunjukkan bahwa neuron sensorik perifer secara sinaptik mentransmisikan informasi dari jaringan target ke neuron sentral di kornu dorsal tulang belakang (kanan atas), motoneuron perifer mengirim rangkaian potensial aksi ke otot rangka yang ditargetkan (kanan bawah), neuron simpatik perifer postganglionik setelah transmisi sinaptik di simpatis ganglia berjalan dengan saraf tepi untuk mengontrol jaringan target (kiri). Gambar 5 (C) menunjukkan bahwa sumber seluler potensial IL-6 di sistem syaraf pusat; neuron melepaskan IL-6 saat eksitasi selain neurotransmitter lainnya; neuron utama eksitatori melepaskan glutamat, interneuron inhibitori melepaskan GABA atau glisin, neuron lain melepaskan dopamin, asetilkolin, noradrenalin atau serotonin; astrosit, bersama dengan sel

endotel membentuk sawar darah otak; oligodendrosit (SSP) dan sel Schwann (PNS) melindungi dan mengisolasi akson secara elektrik; mikroglia adalah pengawas kekebalan dalam SSP, mengendalikan dan memelihara lingkungan saraf yang sehat (Kummer et al., 2021).



Gambar 4. Sintesis IL-6 di otak

Sumber: (Kummer et al., 2021)

IL-6 berperan sentral dalam fungsi fisiologis dan neuronal dari sel glial serta jalur neuroinflamasi yang diamati pada penyakit sistem saraf pusat. IL-6 berperan penting dalam patogenesis gangguan inflamasi dan homeostasis fisiologis jaringan saraf. Perubahan neuropatologis yang

mendalam, seperti multiple sclerosis (MS), penyakit Parkinson dan Alzheimer berhubungan dengan peningkatan ekspresi IL-6 di otak. IL-6 sangat penting dalam diferensiasi oligodendrosit, regenerasi saraf perifer dan bertindak sebagai faktor neurotropik. Peran tersebut memberikan efek selulernya melalui dua jalur berbeda yang meliputi jalur anti-inflamasi yang melibatkan reseptor IL-6 (IL-6R) yang terikat membran yang diekspresikan pada sel selektif, termasuk mikroglia, dalam proses yang dikenal sebagai pensinyalan klasik yang juga penting untuk pertahanan terhadap bakteri. Dalam pengikatan pensinyalan klasik IL-6 ke IL-6R yang terikat membran mengaktifkan β -reseptor glikoprotein-130 (gp130) dan pensinyalan aliran hilir berikutnya. Jalur alternatif, agak pro-inflamasi, ditunjukkan untuk memediasi degenerasi saraf pada tikus, disebut trans-signaling tergantung pada bentuk larut IL-6R yang mampu mengikat IL-6 untuk merangsang respons pada sel distal yang mengekspresikan gp-130. Suatu bentuk larut alami dari gp130 (sgp130) telah diidentifikasi yang secara khusus dapat mengikat dan menetralkan kompleks IL-6R/IL-6. Dengan demikian, pensinyalan trans diblokir tetapi pensinyalan klasik sama sekali tidak terpengaruh (Rothaug et al., 2016).

IL-6 juga dinyatakan dapat mengurangi kelebihan beban Ca^{2+} sitosol neuronal, depolarisasi membran mitokondria, dan kematian yang disebabkan oleh NMDA, menunjukkan bahwa IL-6 memiliki sifat neuroprotektif. Memblokir NR2B atau NR2C (tetapi bukan NR2A), sub-unit NMDAR, dengan masing-masing antagonis merusak properti neuroprotektif

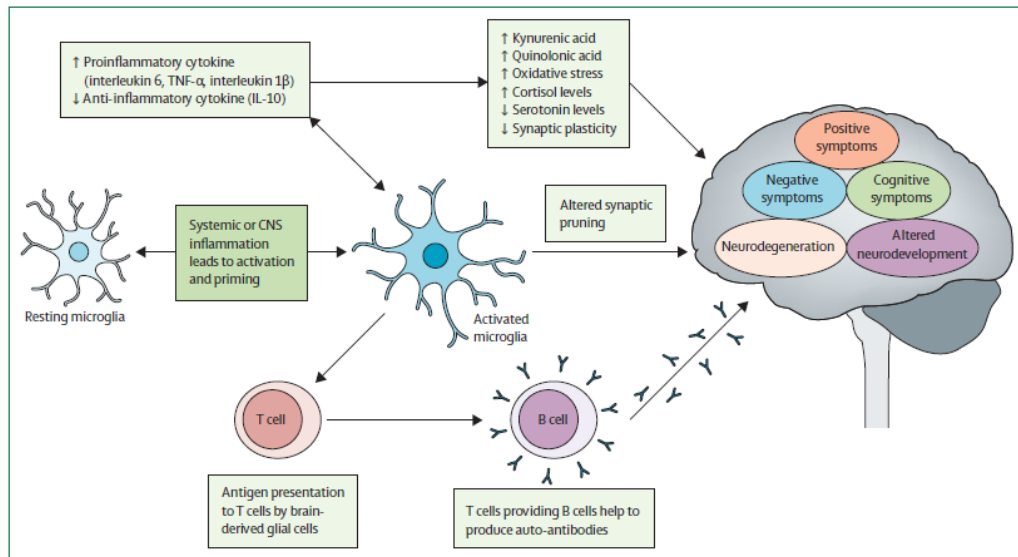
IL-6, menyarankan sub tipe NR1/NR2B dan NR1/NR2C adalah target penghambatan penting dari IL-6. Selain itu, menghambat pensinyalan JAK/STAT3 dengan AG490 menghapuskan sifat neuroprotektif IL-6 dan aktivitas CaN. Bukti lebih lanjut menunjukkan bahwa menghambat aktivitas CaN dengan FK506 mengurangi sifat neuroprotektif IL-6. Dengan demikian, mekanisme CaN yang mentransduksi pensinyalan JAK/STAT3 ke regulasi negatif subunit NMDAR disarankan dalam perlindungan saraf IL-6 terhadap eksitotoksisitas NMDA (Ma et al., 2015).

2.2.2 Mekanisme Peran IL-6 pada Skizofrenia

Sindrom inflamasi berhubungan dengan patofisiologi skizofrenia. Berbagai penanda pro-inflamasi perifer telah terbukti meningkat pada subkelompok pasien dengan skizofrenia. Selain itu, bukti meta-analitik menunjukkan korelasi antara peradangan dan disfungsi kognitif pada pasien skizofrenia. Peradangan kronis dapat menyebabkan gangguan *blood brain barrier* (BBB) pada pasien skizofrenia yang dapat memfasilitasi proses inflamasi intraserebral (Bittner et al., 2021).

Perubahan utama dari sistem imun bawaan berhubungan pada skizofrenia. Peran IL-6 dalam skizofrenia juga berkaitan dengan mikroglia teraktivasi yang mengganggu kelangsungan hidup neuron dengan meningkatkan stres oksidatif dan mengurangi dukungan neurotropik (Khandaker et al., 2015). IL-6 diekspresikan dalam SSP dari astrosit dan mikroglia teraktivasi yang menjadi mediator penting dari interaksi antara

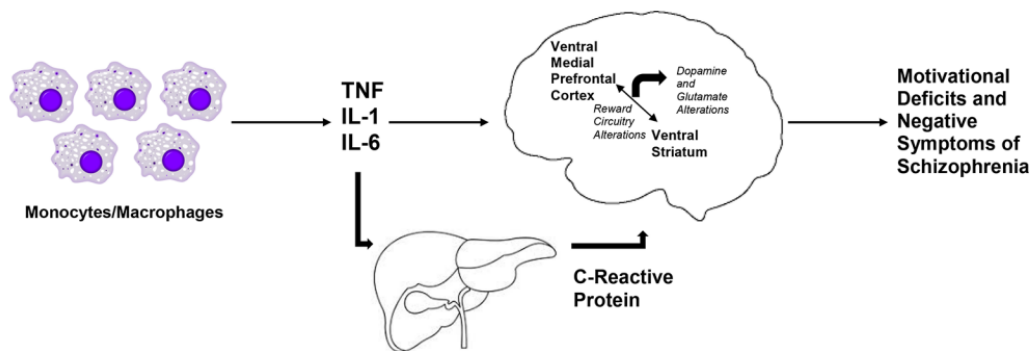
sistem kekebalan tubuh dan sistem saraf pusat (Shahraki et al., 2016).



Gambar 5. Mekanisme penyebab skizofrenia yang dimediasi oleh sistem imun
 Sumber: (Khandaker et al., 2015)

2.2.3 Hubungan Kadar IL-6 dengan Gejala Negatif pada Skizofrenia

Hipotesis hubungan antara sitokin inflamasi dan gejala negatif skizofrenia menyatakan bahwa penanda peradangan asal monositik, seperti faktor nekrosis tumor (TNF), interleukin 1 (IL-1), dan interleukin 6 (IL-6) meningkat pada pasien dengan skizofrenia. Seiring dengan reaktan fase akut, C-Reactive Protein (CRP), penanda inflamasi ini mengakses otak untuk menyebabkan penurunan aktivasi striatum ventral dan penurunan konektivitas di daerah otak yang berkaitan dengan striatum ventral dan prefrontal Korteks ventral medial. Bersamaan dengan disfungsi berikutnya dalam pensinyalan dopaminergik dan glutamatergik, peningkatan peradangan dapat menyebabkan defisit motivasi dan gejala negatif pada pasien dengan skizofrenia (Goldsmith & Rapaport, 2020).



Gambar 6. Hipotesis hubungan antara sitokin inflamasi dan gejala negatif skizofrenia

Sumber: (Goldsmith & Rapaport, 2020)

Defisit dalam pemrosesan *reward* dan penurunan motivasi secara konsisten telah terbukti hadir pada skizofrenia dan telah terbukti adanya perubahan penanda inflamasi perifer ini. Efek sitokin inflamasi perifer pada striatum ventral dan daerah lain dari ganglia basalis berhubungan dengan defisit dalam pemrosesan *reward* dan penurunan motivasi. Peradangan perifer mengubah aktivitas saraf di daerah striatum ventral setelah pemberian beberapa rangsangan inflamasi termasuk interferon (IFN)-alfa, vaksinasi tifoid dan endotoksin. Penurunan konektivitas fungsional antara striatum ventral dan korteks prefrontal ventromedial berkorelasi dengan penurunan motivasi dan peningkatan level perifer interleukin (IL) -6 dan antagonis reseptor IL-1 (IL-1RA). Hubungan antara gejala negatif skizofrenia dan keyakinan pribadi yang mengalah, sebuah konstruksi kognitif yang dianggap mendasari defisit motivasi pada individu dengan depresi. Singkatnya, mekanisme saraf yang mendasari defisit motivasi serupa pada depresi dan gejala negatif skizofrenia (Goldsmith & Rapaport, 2020).

2.2.4 Penatalaksanaan Skizofrenia

Pengobatan awal skizofrenia terdiri dari berbagai obat antipsikotik. Sasaran obat antipsikotik umumnya adalah gejala skizofrenia tetapi bukan akar penyebabnya, seperti stres dan penyalahgunaan zat. Sebagian besar obat antipsikotik memperbaiki halusinasi dan waham tetapi beberapa juga dapat mengatasi gejala negatif skizofrenia. Obat antipsikotik biasanya merupakan satu-satunya pilihan untuk pengobatan skizofrenia. Sebagian besar pengobatan antipsikotik bekerja dengan mengurangi gejala positif skizofrenia melalui pemblokiran reseptor dopamin. Obat antipsikotik juga membantu memperbaiki perilaku disorientasi dalam kehidupan sehari-hari. Obat antipsikotik juga digunakan untuk memperbaiki gangguan kognitif, yang pada gilirannya meningkatkan hubungan dan berkontribusi pada pencapaian pendidikan dan pekerjaan. Obat antipsikotik membantu memperbaiki perilaku disorientasi dalam kehidupan sehari-hari (Ganguly et al., 2018).

Antipsikotik terdiri dari 2 golongan yaitu antipsikotik tipikal (konvensional/generasi pertama) dan antipsikotik atipikal (generasi kedua). Pengelompokan antipsikotik ditunjukkan pada gambar 7.

Atypical and typical antipsychotics		
Atypical antipsychotics	Typical antipsychotics	
Clozapine	Phenothiazines	Chlorpromazine,
Risperidone		Fluphenazine,
Quetiapine		Trifluoperazine
Olanzapine	Butyrophenones	Haloperidol
Aripiprazole	Thioxanthenes	Flupentixol,
Ziprasidone		Zuclopenthixol
Amisulpride	Diphenylbutylpiperidines	Pimozide
Paliperidone	Substituted benzamides	Sulpiride

Atypical and typical antipsychotics		
Atypical antipsychotics	Typical antipsychotics	
Clozapine	Phenothiazines	Chlorpromazine,
Risperidone		Fluphenazine,
Quetiapine		Trifluoperazine
Olanzapine	Butyrophenones	Haloperidol
Aripiprazole	Thioxanthenes	Flupentixol,
Ziprasidone		Zuclopenthixol
Amisulpride	Diphenylbutylpiperidines	Pimozide
Paliperidone	Substituted benzamides	Sulpiride

Gambar 7. Pengelompokkan antipsikotik

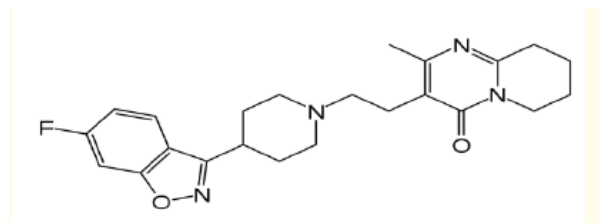
Sumber: (Wilianto & Yulistiani, 2019)

2.3 Terapi Risperidone pada Skizofrenia

2.3.1 Definisi dan Struktur Kimia Risperidon

Risperidone merupakan salah satu dari sejumlah antipsikotik atipikal yang saat ini sedang dipasarkan untuk pengobatan skizofrenia, sebagian

besar atas dasar klaim peningkatan tolerabilitas dan efektivitas dibandingkan dengan antipsikotik konvensional. Obat ini juga diberi label atipikal karena tidak menyebabkan katalepsi pada hewan laboratorium (Gilbody et al., 2016). Risperidone atau yang disebut sebagai 4-[2-[4-(6-fluorobenzo[disoxazol-3-yl]-1-piperidyl) ethyl]-3-methyl-2, 6-diazabicyclo [4.4.0] deca-1, 3-dien-5 memiliki rumus struktural pada Gambar 8 (Maqbool et al., 2019).



Gambar 8. Struktur kimia risperidone

Sumber: (Maqbool et al., 2019)

Risperidone merupakan agen antipsikotik generasi kedua, baik sendiri atau dalam kombinasi dengan penstabil mood *lithium*, *valproic acid* dan *carbamazepine* berfungsi sebagai pilihan pengobatan lini pertama untuk pengobatan gangguan bipolar pediatrik berdasarkan tingkat keparahan penyakit. Aksi antipsikotik neuroleptik konvensional, seperti haloperidol, pada dasarnya berasal dari sifat antagonis D2 seperti halnya efek samping ekstrapiramidal (EPS) yang umumnya terbatas pada gejala positif skizofrenia. Pada 1980-an, antipsikotik yang memblokir reseptor D2 dan 5HT2A secara bersamaan berhasil dikembangkan, sejalan dengan hipotesis serotonergik skizofrenia. Uji klinis menunjukkan bahwa risperidone tidak hanya efektif dalam mengobati gejala positif tetapi juga

memiliki aktivitas mengatasi gejala negatif skizofrenia (Maqbool et al., 2019).

2.3.2 Farmakokinetik Risperidone

Risperidone diserap dengan baik setelah pemberian oral, memiliki bioavailabilitas tinggi dan menunjukkan proporsionalitas dosis dalam rentang dosis terapeutik, meskipun konsentrasi plasma antar-individu sangat bervariasi. Rata-rata konsentrasi plasma puncak risperidone dan 9-hidroksirisperidone dicapai masing-masing sekitar 1 jam dan 3 jam setelah pemberian obat. Makanan tidak mempengaruhi tingkat penyerapan; dengan demikian, risperidone dapat diberikan dengan atau tanpa makanan (Maqbool et al., 2019).

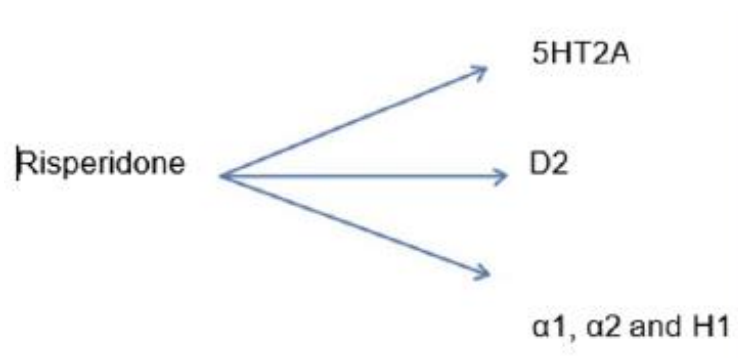
Risperidone didistribusikan dengan cepat. Volume distribusi adalah 1–2 L/kg. Konsentrasi risperidone dan 9-hidroksirisperidone yang stabil dicapai masing-masing dalam 1-2 hari dan 5-6 hari. Dalam plasma, risperidone terikat dengan albumin dan *alpha1-acid glycoprotein* (AGP). Pengikatan protein plasma risperidone adalah sekitar 88%, dari metabolit 77%. Risperidone dimetabolisme secara luas di hati oleh CYP2D6 menjadi metabolit aktif utama, 9-hidroksirisperidone, yang kurang lebih sama efektifnya dengan risperidone sehubungan dengan aktivitas pengikatan reseptor sehingga efek klinis dari obat tersebut kemungkinan besar dihasilkan dari kombinasi konsentrasi risperidone plus 9-hydroxyrisperidone. Satu minggu setelah pemberian, 70% dosis diekskresikan melalui urin dan 14% melalui feses. Dalam urin, risperidone

plus 9-hydroxyrisperidone mewakili 35-45% dari dosis, sisanya merupakan metabolit inaktif. Hasilnya menunjukkan bahwa risperidone dosis 1 mg menghasilkan perubahan farmakokinetik sederhana pada subyek lanjut usia, termasuk penurunan pembersihan fraksi antipsikotik aktif sekitar 30% (Maqbool et al., 2019).

2.3.3 Mekanisme Aksi Risperidon

Risperidone memiliki mekanisme aksi yang dijelaskan dengan baik di otak (rasio serotonin yang lebih tinggi dibandingkan terhadap blokade reseptor D2) (Gilbody et al., 2016). Risperidone, turunan benzisoksazol, adalah obat antipsikotik baru yang berikatan dengan afinitas tinggi terhadap serotonin tipe 2 (5-HT₂), dopamin tipe 2 (D₂) dan reseptor α 1-adrenergik. Risperidone berikatan dengan afinitas yang lebih rendah pada reseptor α 2-adrenergik dan histamin H₁. Risperidone tidak berikatan dengan reseptor dopamin D₁ dan tidak memiliki afinitas untuk reseptor kolinergik muskarinik. Karena kurangnya pengikatan reseptor muskarinik, risperidone diharapkan tidak menghasilkan efek samping antikolinergik. Risperidone juga telah ditemukan sebagai salah satu antagonis 5-HT_{2A} (reseptor klon manusia yang dikenal paling kuat); Antagonisme 5-HT_{2A} telah terbukti membalikkan defisit pada beberapa model hewan in vivo yang memprediksi aktivitas antipsikotik baru (defisit sosial yang diinduksi PCP, penilaian mikrodialisis keluaran dopamin di korteks prefrontal, *hyperlocomotion* yang diinduksi antagonis glutamat) (Maqbool et al., 2019). Antagonisme 5HT_{2A} dari neuron piramidal kortikal oleh antipsikotik atipikal mempengaruhi serotonin

yang menerapkan aksi pengeremannya untuk pelepasan dopamin melalui reseptor 5HT2A. Dengan demikian, antagonisme 5HT2A di korteks secara hipotetis merangsang pelepasan dopamin hilir di striatum. Hal ini dilakukan dengan mengurangi pelepasan glutamat di batang otak yang pada gilirannya gagal memicu pelepasan GABA pada neuron dopamin disana. Reseptor 5HT2A secara teoritis mengatur pelepasan dopamin dari neuron dopamin nigrostriatal melalui mekanisme tambahan di area otak yaitu neuron serotonin yang badan selnya berada di raphe otak tengah yang dapat mempersarafi neuron dopamin nigrostriatal baik pada tingkat badan sel neuron dopamin di substansia nigra dan neuron dopamin terminal akson di striatum(Stahl, 2016). Serotonin sentral yang seimbang dan antagonisme dopamin dapat mengurangi efek samping ekstrapiramidal. Mekanisme aksi risperidone disajikan pada gambar 9 (Maqbool et al., 2019).



Gambar 9. Mekanisme kerja risperidone

Sumber: (Maqbool et al., 2019)

2.3.4 Dosis dan Keamanan Risperidon Pada Skizofrenia

Risperidone diberikan secara oral pada psien skizofrenia dengan dosis biasa 4-16 mg/hari (dosis maksimal 16 mg/hari) (Maqbool et al.,

2019). Risperidone memiliki dosis dan banyak bentuk pemberian yang dapat diterima, seperti yang dimuat pada gambar 10.

Populasi	Dosis awal	Titrasi	Dosis target	Rentang dosis efektif
Dewasa	2 mg/hari	1-2 mg/hari	4-8 mg/hari	4-16 mg/hari
Remaja	0,5 mg/hari	0,5-1 mg/hari	3 mg/hari	1-6 mg/hari

Gambar 10. Dosis dan cara pemberian risperidone pada skizofrenia berdasarkan populasi

Sumber: Chopko & Lindsley (2018).

Risperidone tidak berikatan dengan situs di otak (reseptor kolinergik/muskarinik) yang menyebabkan mulut kering, penglihatan kabur, konstipasi, dan retensi urin yang biasa terlihat dengan obat konvensional. Risperidone juga dapat mengurangi penurunan memori, perhatian dan konsentrasi yang terkait dengan skizofrenia yang gagal diperbaiki atau dicegah oleh neuroleptik konvensional. Efek samping risperidone meliputi kecemasan, agitasi, insomnia, sakit kepala, gangguan gerakan dan penambahan berat badan (Gilbody et al., 2016).

2.3.5 Indikasi dan Kontraindikasi Risperidon

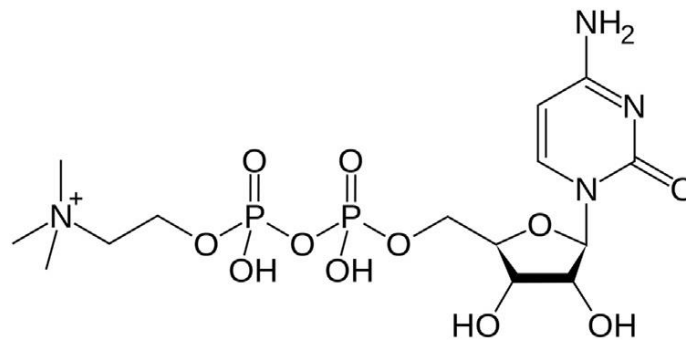
Risperidone merupakan agen antipsikotik generasi kedua yang umum digunakan yang baru-baru ini disetujui untuk pengobatan skizofrenia pada remaja, usia 13-17 tahun, dan untuk pengobatan jangka pendek episode manik atau campuran gangguan bipolar I pada anak-anak dan remaja usia 10-17 tahun. Risperidone memiliki indikasi tambahan untuk mania bipolar dan skizofrenia pada orang dewasa, dan iritabilitas yang terkait dengan autisme pada anak-anak dan remaja usia 5-16 tahun.

Risperidone diindikasikan untuk pengobatan akut dan pengobatan pemeliharaan skizofrenia dan gangguan psikotik terkait. Dalam uji klinis terkontrol, risperidone ditemukan memperbaiki gejala positif dan negatif skizofrenia dan efektif dalam mempertahankan perbaikan klinis selama terapi jangka panjang (1 tahun) (Maqbool et al., 2019). Risperidon dikontraindikasikan pada pasien dengan hipersensitivitas yang diketahui terhadap produk atau komponennya (Chopko & Lindsley, 2018).

2.4 Terapi Adjuvan Citicoline

2.4.1 Definisi dan Struktur Citicoline

Citicoline merupakan senyawa kimia endogen yang dikenal sebagai cystidine-5-diphosphocholine. Citicoline umumnya tersedia di banyak sumber makanan dan dianggap sebagai suplemen makanan atau obat-obatan. Citicoline memiliki peran neuroprotektif melalui efek antiinflamasi dan antioksidannya (Al-kuraishy et al., 2022; Jasielski et al., 2020). Citicoline mempunyai struktur [2R, 3S, 4R, 5R-5(4-amino-2-oxopyrimidin-1-yl)-3,4-dihidroksioksolan-2-il)metoksi-hidroksifosforil-2-trimetilazaniumil-etil fosfat] (Al-kuraishy et al., 2022). Citicoline terdiri dari cytidine dan choline yang dihubungkan bersama oleh jembatan difosfat (Gambar 11) (Amenta et al., 2020).



Gambar 11. Struktur kimia citicoline

Sumber: (Amenta et al., 2020)

2.4.2 Farmakokinetik dan Farmakodinamik Citicoline

Citicoline dapat digunakan secara oral dan parenteral. Di dalam tubuh, Citicoline dihidrolisis menjadi kolin dan sitidin melalui proses defosforilasi dan hidrolisis di usus. Kolin dan sitidin, yang melintasi sawar darah otak (BBB), dianggap sebagai substrat untuk sintesis neuron fosfatidilkolin. Citicoline larut dalam air dengan bioavailabilitas 90% setelah pemberian oral. Citicoline mencapai kadar plasma puncaknya dalam 1 jam setelah pemberian oral. Citicoline sangat diserap dari usus, dengan cepat dimetabolisme oleh enzim hati untuk menghasilkan metabolit tidak aktif yang dieliminasi sebagai karbon dioksida, dan sisanya diekskresikan melalui urin. Citicoline memiliki interaksi yang lebih sedikit dengan obat lain (Al-kuraishy et al., 2022; Gareri et al., 2015).

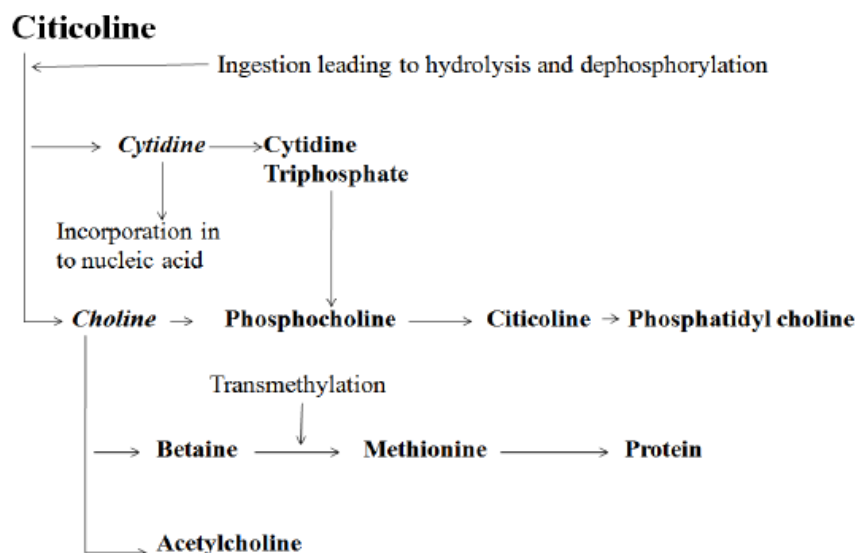
Farmakodinamik citicoline dapat dijelaskan bahwa citicoline mempertahankan kandungan asam arakidonat dari *phosphatidylethanolamine* dan *phosphatidylcholine* dari membran sel saraf. Citicoline meningkatkan aktivitas glutathione reduktase dan meningkatkan sintesis glutathione dengan penghambatan aktivitas fosfolipase-A (PLA2).

Temuan ini menunjukkan efek anti-oksidan dan anti-inflamasi dari citicoline (Ek et al., 2014). Selain itu, citicoline merangsang sintesis asetilkolin (Ach) di otak dengan meningkatkan ketersediaan kolin. Selain itu, citicoline menjaga integritas membran mitokondria bagian dalam dengan menghambat katabolisme kardiolipin dengan menghambat fosfolipase A (PLA2). Demikian pula, citicoline merangsang sintesis kardiolipin, mengurangi peroksidasi lipid dan memulihkan aktivitas neuronal Na^+/K^+ -ATPase. Selanjutnya, citicoline mengaktivasi sintesis dan pelepasan neurotransmitter seperti dopamin dengan merangsang tirosin hidroksilase. Selain itu, citicoline meningkatkan pelepasan Ach dan noradrenalin, yang meningkatkan kewaspadaan, pembelajaran, dan fungsi kognitif (Al-kuraishy et al., 2022; Julio J Secades, 2019).

2.4.3 Metabolisme Citicoline

Citicoline (CDP-choline) dipasarkan sebagai obat di Eropa dan Jepang dan sebagai suplemen makanan yang dijual bebas di Amerika Serikat. Citicoline diproduksi secara endogen dari kolin sebagai langkah perantara dalam sintesis fosfolipid membran sel. Ketika diberikan secara eksogen, citicoline dianggap berguna dalam berbagai gangguan neurologis, mungkin karena kemampuannya untuk meningkatkan integritas dan fungsi membran saraf. Setelah pemberian oral, citicoline memiliki bioavailabilitas lebih dari 90% dan dengan cepat dimetabolisme menjadi cytidine dan choline. Cytidine dimetabolisme menjadi uridin, melintasi penghalang darah-otak, dan kemudian diubah menjadi cytidine

triphosphate (CTP). Kolin bebas difosforilasi menjadi fosfokolin, yang bergabung dengan CTP untuk membentuk citicoline. Citicoline dan diacylglycerol kemudian membentuk phosphatidylcholine, prekursor dalam sintesis membran fosfolipid. Di antara peran lain dalam tubuh, citicoline berfungsi sebagai metabolit dan prekursor neurotransmitter asetilkolin dan juga merupakan komponen penting fosfolipid membran sel. Akibatnya, citicoline berperan penting dalam struktur saraf dan pensinyalan. Citicoline dianggap bertindak sebagai prekursor fosfatidilkolin. Karena otak lebih suka menggunakan citicoline untuk sintesis asetilkolin, jumlah citicoline yang tersedia untuk produksi fosfatidilkolin dapat dibatasi, dan akibatnya fosfolipid dalam membran saraf sering dikatabolisme untuk memasok kolin yang diperlukan (Wignall & Brown, 2014).



Gambar 12. Jalur metabolisme utama citicoline

Sumber: (Qureshi et al., 2016)

2.4.4 Dosis dan Keamanan Citicoline

Citicoline merupakan agen yang aman dengan toksisitas rendah. Dosis efektif citicoline adalah 2 g/hari (Al-kuraishy et al., 2022). Citicoline dengan dosis 1.000 mg/hari selama 15 hari, diikuti dengan 500mg/hari, bermanfaat untuk penyakit Parkinson dengan meningkatkan sintesis dopamin. Dosis citicoline 1000 mg/hari selama 15 hari menunjukkan efek menguntungkan pada kesehatan mata, khususnya pada kasus ambliopia dan glukoma. Citicoline sebagai agen terapi tambahan dengan dosis 2.000 mg/hari selama 6 minggu untuk pengobatan penyakit yang timbul dari etiologi infeksi termasuk gejala sisa sepsis, infeksi parasit dan dapat meningkatkan fungsi kognitif (Qureshi et al., 2016). Pada penelitian Ghajar et al. (2018), pasien skizofrenia mendapatkan 1.000 mg/hari citicoline selama 3 hari; pada hari keempat dosis citicoline ditingkatkan menjadi 2.000 mg/hari dalam dua dosis terbagi selama 4 hari. Pada awal minggu ke-2, pasien menerima dosis tetap maksimum 2.500 mg/hari. Pasien yang diberi citicoline dosis tinggi (2.000–4.000 mg/hari) selama 8 minggu diperoleh hasil perbaikan gejala negatif yang lebih baik (Ghajar et al., 2018).

Pemberian choline dengan cytidine dalam bentuk citicoline menurunkan indeks toksisitas dengan tambahan 20 kali lipat. Beberapa efek samping yang dapat terjadi meliputi intoleransi pencernaan dan peningkatan kewaspadaa atau kegelisahan dalam beberapa hari pertama pengobatan (terutama setelah pemberian parenteral, sakit kepala yang sembuh sendiri, sensasi kesemutan dan mati rasa (Gareri et al., 2015).

Penelitian review juga melaporkan bahwa citicoline dapat ditoleransi dengan baik, dengan sedikit efek samping ringan dan tidak ada pasien yang menarik diri dari penelitian atau penurunan dosis obat karena efek samping (Wignall & Brown, 2014).

2.4.5 Efek Neuroprotektif Citicoline

Citicoline memiliki efek menguntungkan pada fungsi neurologis; bekerja dengan meningkatkan sintesis fosfatidilkolin, fosfolipid neuron primer dan meningkatkan produksi asetilkolin (Qureshi et al., 2016). Jika diberikan secara eksogen citicoline dapat membantu menjaga integritas membran neuronal dan meningkatkan sintesis fosfolipid struktural neokorteks (Wignall & Brown, 2014).

Citicoline merupakan perantara dalam sintesis fosfolipid, yang merupakan komponen penting dalam perakitan dan perbaikan sel dan membran mitokondria. Oleh karena itu, citicoline memiliki kualitas neuroprotektif serta efek terapeutik pada penyakit Parkinson. Citicoline dapat meningkatkan efek terapi dopaminergik pada penyakit Parkinson melalui beberapa mekanisme termasuk penurunan reuptake dopamin sehingga menyebabkan peningkatan level dopamin di celah sinaptik. Selain itu, citicoline mengaktifkan tirosin-hidroksilase dan menginduksi peningkatan produksi dopamine (Simmons, 2018).

Citicoline memiliki aktivitas neuroprotektif terhadap berbagai gangguan neurodegeneratif dan traumatis otak melalui efek neuro-restoratifnya. Citicoline dapat melemahkan peradangan saraf dengan

menghambat pelepasan sitokin pro-inflamasi termasuk tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin 6 (IL-6), IL-1 β , dan *protein chemoattractant monosit 1* (MCP-1) dengan pelepasan aktivasi sitokin antiinflamasi IL-10 (Julio J. Secades, 2021).

Pengobatan dengan citicoline meningkatkan kadar protein Sirtuin1 di otak bersamaan dengan perlindungan saraf (Julio J Secades, 2019). SIRT1 memiliki fungsi anti-inflamasi dengan menghambat ADAM17 (A Disintegrin and Metalloproteinase Domain 17), juga dikenal sebagai TACE (TNF- α converting enzyme) serta agen pro-inflamasi lainnya seperti TNF- α , IL-6, dan IL -1b (Turana et al., 2022).

Citicoline mempunyai efek neuroprotektif melalui kemampuannya untuk mengurangi akumulasi glutamat ekstraseluler dalam berbagai kondisi seperti iskemia, *amyotrophic lateral sclerosis*, dan cedera sistem saraf pusat. Citicoline dapat mengurangi aktivitas glutamat otak dengan meningkatkan ekspresi transporter asam amino eksitatori-2 (EAAT-2). Akhirnya, citicoline meningkatkan kadar tirosin di striatum dan juga merangsang aktivitas tirosin hidrosilase dan pelepasan dopamine (Wignall & Brown, 2014).

Citicoline mengatur keseimbangan energi saraf dengan mengontrol level ATP dan aktivitas Na⁺/K⁺-ATPase, mengurangi cedera saraf dengan membalikkan transpor glutamat dan eksitotoksisitas terkait. Selain itu, Citicoline menurunkan kematian sel saraf dan apoptosis akibat stres oksidatif dengan menghambat peroksidasi lipid dan mengaktifkan kapasitas

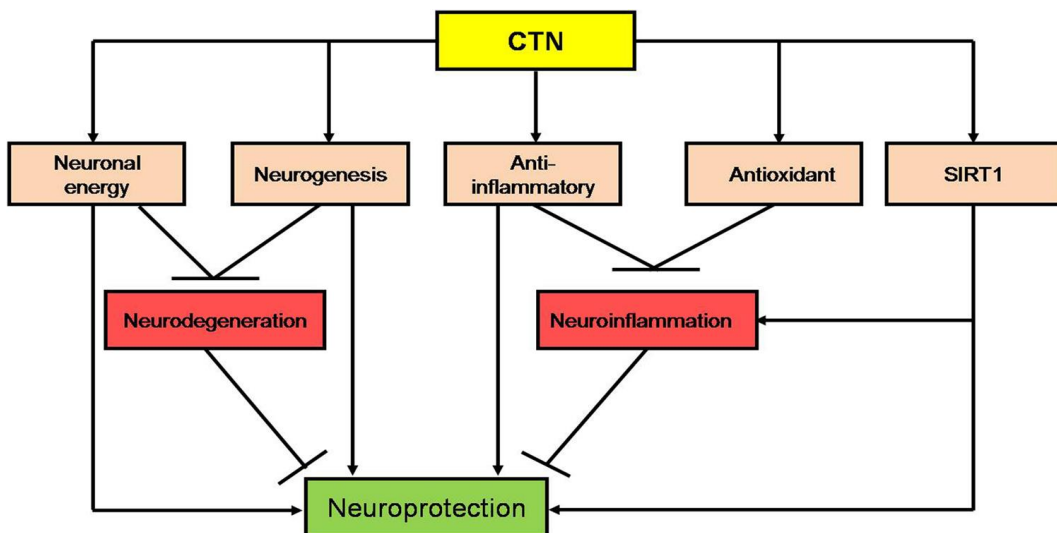
enzim antioksidan (Al-kuraishy et al., 2022).

Citicoline meningkatkan ekspresi silent information regulator 1 (SIRT1), yang memiliki efek anti-apoptosis dengan mengurangi ekspresi caspase (Al-kuraishy et al., 2022). SIRT1 adalah protein yang sangat penting dalam regulasi beberapa jaringan yang saling berhubungan untuk memodulasi pertumbuhan dendritik dan aksonal yang memiliki efek perlindungan pada sel saraf dalam hal plastisitas saraf, fungsi kognitif, dan perlindungan degenerasi saraf dalam pencegahan penurunan kognitif terkait usia, yang berperan dalam neurogenesis dan gliogenesis. Penurunan SIRT1 yang signifikan ini akan mengganggu fungsi seluler akibat akumulasi stres oksidatif, kerusakan mitokondria, dan peradangan saraf. Gangguan ekspresi SIRT1 akan mengganggu fungsi seluler akibat akumulasi stres oksidatif, kerusakan mitokondria, dan peradangan saraf yang berujung pada penyakit neurodegeneratif, yang salah satunya juga terkait dengan penyakit Alzheimer; gangguan ekspresi SIRT1 akan menyebabkan peradangan saraf dan akumulasi plak. Tindakan neuroprotektif citicoline ditemukan untuk mengatur ekspresi kadar protein SIRT1 di otak (Al-kuraishy et al., 2022).

Citicoline melalui efek anti-inflamasi dan antioksidannya serta melalui induksi neurogenesis dan energi saraf, masing-masing melemahkan neurodegenerasi dan peradangan saraf. Citicoline menginduksi ekspresi silent information regulator 1 (SIRT1), yang menghambat peradangan saraf dan menghasilkan efek neuroprotektif

langsung. Efek akhir dari citicoline adalah pelindung saraf (Al-kuraishy et al., 2022).

Dalam studi oleh Piamonte et al. (2020) menemukan bahwa citicoline dapat digunakan sebagai terapi tambahan dengan penghambat kolinesterase dalam pengelolaan disfungsi kognitif pada pasien dengan penyakit Alzheimer (Piamonte et al., 2020). Citicoline juga mencegah perkembangan disfungsi endotel dengan menghambat gangguan persimpangan ketat endotel pada stroke iskemik. Citicoline meningkatkan neurogenesis, gliogenesis, dan sinaptogenesis, yang melemahkan dampak negatif dari proses neurodegeneratif. Berbagai jalur mekanisme efek neuroprotektif citicoline dijelaskan pada Gambar 13 (Al-kuraishy et al., 2022).



Gambar 13.a Efek neuroprotektif citicoline

Sumber: (Al-kuraishy et al., 2022)

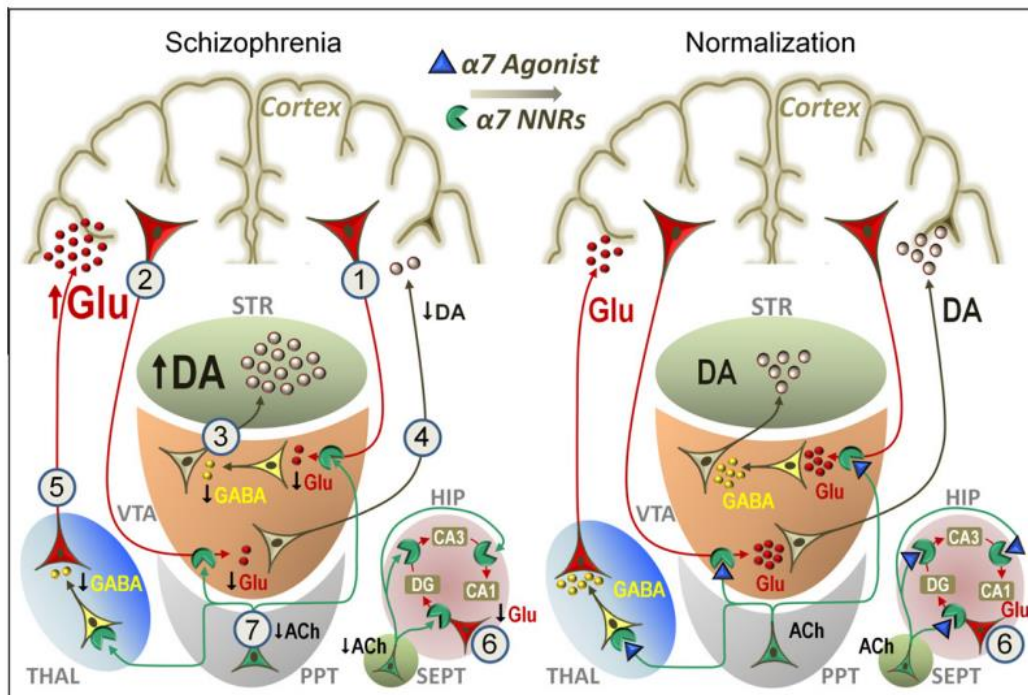
2.4.6 Efek Pemberian Citicoline Pada Neurotransmitter Pasien Skizofrenia

Telah diketahui bahwa citicoline merangsang sintesis asetilkolin di otak dengan meningkatkan ketersediaan Kolin. Citicoline meningkatkan fungsi kognitif melalui peningkatan transmisi kolinergik dan plastisitas sinaptik terkait. Kolin dari citicoline sangat penting untuk sintesis asetilkolin otak dan pengaturan proses neurokimiawi dari transmisi saraf asetilkolin (Piamonte et al., 2020).

Sebagai catatan, reseptor alfa-7-asetilkolin-nikotinik ($\alpha 7nAChR$) memiliki peran anti-inflamasi dengan menghambat pelepasan sitokin pro-inflamasi dari makrofag yang diaktifkan. Reseptor ini merupakan target neuro-imun pada berbagai penyakit peradangan kronis. Dalam keadaan ini, pengobatan dengan citicoline dapat meningkatkan neurotransmisi kolinergik dengan meningkatkan efek anti-inflamasi asetilkolin melalui efek yang bergantung pada reseptor alfa-7-asetilkolin-nikotinik. Sebuah studi eksperimental menunjukkan bahwa aktivasi reseptor alfa-7-asetilkolin-nikotinik oleh modulator alosterik mampu melemahkan peradangan saraf yang diinduksi lipopolisakarida (LPS) (Al-kuraishy et al., 2022). $\alpha 7nAChR$ diposisikan untuk secara langsung atau tidak langsung memodifikasi aktivitas *firing* neuron dopamin dan mengatur pelepasan dopamin dan mampu mempengaruhi aktivitas daerah otak yang bertindak sebagai *upstream* atau *downstream* pada jalur dopamin. Aktivasi $\alpha 7nAChR$ pada

hipofungsional saraf glutamatergik terminal dalam sistem mesolimbik dan mesokortikal akan menormalkan peran dopaminergik di striatum dan korteks yang berperan untuk perbaikan gejala negatif, disfungsi kognitif dan kemungkinan gejala positif pada skizofrenia (Bencherif et al., 2012).

Penelitian sebelumnya melaporkan penggunaan citicoline dan galantamine pada skizofrenia dengan hasil diperoleh efek positif citicoline dalam pencegahan disfungsi kognitif pasca operasi selama anestesi total melalui intravena (J. J. Secades, 2016). Pengobatan kombinasi citicoline dengan galantamine untuk pasien skizofrenia menunjukkan bahwa reseptor alfa-7-asetilkolin-nikotinik mengalami penurunan fungsi pada skizofrenia. Citicoline menyediakan kolin, yang merupakan agonis reseptor alfa-7-asetilkolin-nikotinik. Setiap peserta mengkonsumsi 2 g citicoline dalam kombinasi dengan 24 mg galantamine setiap hari, dengan dititrasi dosis selama 2 minggu awal sampai 4 minggu untuk mencapai tingkat dosis ini. Kombinasi tersebut ditoleransi dengan baik oleh semua pasien dan total skor PANSS menurun (J. J. Secades, 2016)(Irfan, 2014).



Gambar 13.b Model Ilustrasi Hipotesis interaksi dopaminergik dan jalur glutamatergik yang mendasari defisit pada skizofrenia, bersama dengan komponen GABAergik dan alfa7-kolinergik. Sumber : (Bencherif et al., 2012b)

Panel kiri: Menunjukkan ketidakseimbangan neurotransmitter yang terkait dengan skizofrenia. Jalur (1) mewakili hipofungsionalitas proyeksi glutamat (Glu) dari korteks yang bersinaps pada neuron GABA di area tegmental ventral (VTA), yang menyebabkan penurunan pelepasan GABA, disinhibisi proyeksi dopamin (DA) ke ventral striatum (STR), dan hiperaktivitas pelepasan dopamin di striatum, yang terakhir diilustrasikan oleh jalur (3). Jalur (2) mewakili hipofungsionalitas proyeksi neuron glutamat dari korteks yang bersinaps langsung pada neuron dopamine di VTA, yang mengarah ke penurunan stimulasi glutamatergik neuron dopamin yang diproyeksikan

dari VTA ke korteks dan akibatnya penurunan kadar dopamin kortikal, yang terakhir ditunjukkan oleh jalur (4). Jalur (5) mengilustrasikan tonus GABAergik yang lebih rendah di thalamus (THAL), yang menyebabkan disinhibisi neuron Glu yang diproyeksikan ke korteks dan akibatnya peningkatan kadar Glu kortikal. Jalur (6) mewakili persarafan kolinergik (ACh) dari septum (SEPT) ke reseptor alfa-7-asetilkolin kolinergik presinaptik pada neuron glutamat di dalam hipokampus (HIP) sama seperti kadar glutamat hipoaktif di hipokampus. Jalur (7) mewakili proyeksi asetilkolin dari nucleus pedunculopontin (PPT) ke reseptor alfa-7-asetilkolin-nikotik presinaptik pada neuron glutamat di VTA dan pada badan sel neuron GABA di Thalamus. Pelepasan asetilkolin dan/atau fungsi alfa-7 di jalur (6) dan (7) mungkin hipoaktif pada skizofrenia, berpotensi memperburuk hipoaktivitas Glu dan GABA.

Panel kanan: Mengilustrasikan hipotesis saat ini dengan aktivasi reseptor alfa-7-asetilkolin-nikotik pada Neuron glutamat dan GABA yang hipoaktif seperti akan meningkatkan tonus kolinergik, glutamatergik, dan GABAergik serta menormalkan kadar dopamin pada striatum dan Korteks dan kadar glutamat pada Korteks.

2.4.7 Pengaruh Adjuvan Citicoline terhadap Gejala Negatif

Penelitian double-blind dan terkontrol plasebo, pasien dengan skizofrenia stabil (DSM-5) diacak untuk menerima citicoline 2.500 mg/hari atau plasebo selain risperidone selama 8 minggu. Pasien dinilai menggunakan skala sindrom positif dan negatif (PANSS), skala peringkat

gejala ekstrapiramidal (ESRS), dan skala peringkat depresi Hamilton (HDRS). Hasil utama adalah perbedaan pengurangan skor subskala negatif PANSS dari awal hingga minggu ke 8 antara kelompok citicoline dan kelompok plasebo. Terapi tambahan Citicoline pada risperidone dapat secara efektif memperbaiki gejala negatif primer pasien skizofrenia (Ghajar et al., 2018). Penambahan citicoline pada risperidone bermanfaat dalam pengobatan gejala negatif primer dan psikopatologi umum (namun, perubahan psikopatologi umum tidak tetap signifikan setelah penyesuaian) pada pasien dengan skizofrenia stabil. Deutsch et al. (2008) melaporkan bahwa pemberian citicoline 100 mg/kg sekali sehari selama lima hari berturut-turut menginduksi perbaikan skor *Clinical Global Impression - severity* dan skor total skala sindrom positif dan negatif. Mekanisme aksi citicoline pada skizofrenia dengan meningkatkan kadar norepinefrin dan dopamin dan juga melemahkan aktivitas glutamat otak di daerah otak tertentu. Fungsi-fungsi ini, serta efek anti-inflamasinya, adalah bagian dari hipotesis mekanisme aksi citicoline untuk gejala negatif pada skizofrenia. Aktivitas Citicoline, sebagai agonis reseptor alfa-7-kolinergik-nikotinik, juga berhubungan dengan penurunan skor gejala negatif yang signifikan (Ghajar et al., 2018).

2.4.8 Pengaruh Adjuvan Citicoline terhadap Kadar IL-6

Citicoline memiliki efek anti-inflamasi dengan menghambat aktivitas neuronal PLA₂, sehingga menjaga kandungan kardiopin dan sphingomyelin pada membran sel neuron dan membran mitokondria bagian

dalam. Efek ini dibuktikan pada penelitian bahwa citicoline memiliki efek perlindungan positif pada proses pengobatan penyakit radang usus dengan menurunkan kadar IL-6 sehingga citociline dapat digunakan sebagai terapi tambahan pada kolitis (Ek et al., 2014). Penelitian terhadap citicoline dalam mengurangi peradangan dan oksidasi pada sel saraf yang terpapar stres oksidatif diperoleh hasil bahwa ada aktivitas neuroprotektif dari faktor pro-inflamasi, yaitu *brain derived neurotrophic factor* (BDNF), interleukin-6 (IL-6), dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α). Citicoline mempunyai kemampuan untuk menurunkan kadar dopamin dan menurunkan ekspresi gen IL-6, dan TNF- α , dan dalam menginduksi ekspresi gen BDNF (Mastropasqua et al., 2022).

Pelepasan sitokin inflamasi dapat memicu respon inflamasi. Namun, respon tersebut dapat dikendalikan oleh mekanisme kontrol di dalam tubuh yang penting untuk menjaga keseimbangan dan kelangsungan hidup. Mekanisme pengendalian inflamasi ini dapat dicapai dengan dua mekanisme : aktivasi sistem kolinergik neuronal dan non-neuronal. Sistem kolinergik neuronal melibatkan pemicuan nervus vagus sedangkan aktivasi sistem kolinergik non-neuronal terdiri dari aktivasi reseptor nikotinik yang diekspresikan pada sel yang berkontribusi terhadap peradangan seperti limfosit, makrofag, sel mast, sel dendritik, basofil, mikroglia. Jalur anti-inflamasi kolinergik didefinisikan sebagai mekanisme saraf yang secara komprehensif yang mengurangi pelepasan sitokin pro-inflamasi melalui nervus vagus dan reseptor kolinergik, terutama reseptor alfa7-asetilkolin-

nikotinic ($\alpha 7$ -nAChR) (Barış et al., 2019).

$\alpha 7$ -nAChR adalah reseptor homopentamerik dari keluarga reseptor asetilkolin nikotinat kolinergik yang terdiri dari lima subunit $\alpha 7$ dan situs pengikatan asetilkolin. Reseptor asetilkolin nikotinat adalah saluran ion bergerbang ligan yang dicirikan dengan permeabilitasnya terhadap ion natrium pada aktivasi reseptor, namun $\alpha 7$ -nAChR sangat permeabel untuk masuknya kalsium. Penambahan ion kalsium intraseluler dapat memicu banyak kaskade pensinyalan yang diperlukan untuk komunikasi antara saraf kolinergik dan sistem kekebalan tubuh. $\alpha 7$ -nAChR diekspresikan pada sel mononuklear sistem kekebalan dan terutama makrofag menjadi bagian dalam aksi antiinflamasi sistem kolinergik. Oleh karena itu, jalur ini juga disebut jalur antiinflamasi nikotinic.

Pembebasan sitokin inflamasi selama respon inflamasi dapat merangsang otak untuk mengaktifkan jalur anti-inflamasi kolinergik. Aktivasi jalur terjadi dalam dua cara. Salah satunya adalah stimulasi nervus vagus aferen oleh sitokin inflamasi yang dikeluarkan oleh sel inflamasi yang teraktivasi melalui stimulus inflamasi. Cara lain adalah lewatnya sitokin ke otak melalui transporter pada sawar darah otak atau melalui organ sirkumventrikular. Sitokin dapat berinteraksi dengan endotelium kapiler otak dan menginduksi produksi prostaglandin, yang pada gilirannya dapat menyebabkan demam, nyeri dan produksi glukokortikoid melalui aktivasi aksis hipotalamus-pituitari-adrenal (HPA). Respon dari stimulasi melalui sitokin inflamasi, otak mengaktifkan aksis hipotalamus-pituitari-adrenal

(HPA) untuk menghasilkan glukokortikoid, sistem saraf simpatik menghasilkan katekolamin dan nervus vagus eferen melepaskan asetilkolin. Asetilkolin yang dilepaskan dari terminal nervus vagus diinduksi oleh saraf limpa yang menghasilkan pelepasan norepinefrin (NE). Limfosit T berlimpah di limpa dan reseptor beta-adrenergik yang diekspresikan pada permukaan sel dapat dipicu melalui NE yang dilepaskan dari saraf limpa untuk melepaskan asetilkolin. Secara berurutan reseptor $\alpha 7$ -asetilkolin-nikotinik pada permukaan makrofag diaktifkan oleh asetilkolin. Akibatnya menghasilkan aksi imunomodulator yang efektif. Stimulasi listrik nervus vagus telah terbukti meningkatkan pelepasan asetilkolin dan menurunkan kadar IL-6 melalui reseptor $\alpha 7$ -asetilkolin-nikotinik (Bariş et al., 2019).