**TESIS**

# PENGARUH PEMBERIAN TERAPI ADJUVAN OMEGA-3 TERHADAP PERBAIKAN GEJALA KLINIS DAN KADAR *TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA* (TNF-ALPHA) SERUM PASIEN SKIZOFRENIA YANG MENDAPAT ANTIPSIKOTIK RISPERIDON

**Disusun dan Diajukan Oleh**

**dr. Nur Insani Abbas**

**C065191005**

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

**PENGARUH PEMBERIAN TERAPI ADJUVAN OMEGA-3 TERHADAP PERBAIKAN GEJALA KLINIS DAN KADAR *TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA* (TNF-ALPHA) SERUM PASIEN SKIZOFRENIA YANG MENDAPAT ANTIPSIKOTIK RISPERIDON**

**KARYA AKHIR**

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1**
**KEDOKTERAN JIWA**

Disusun dan Diajukan Oleh

**NUR INSANI ABBAS**

Kepada

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

## LEMBAR PENGESAHAN

**PENGARUH PEMBERIAN TERAPI ADJUVAN OMEGA-3 TERHADAP PERBAIKAN GEJALA KLINIS DAN KADAR *TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA* (TNF-ALPHA) SERUM PASIEN SKIZOFRENIA YANG MENDAPAT ANTIPSIKOTIK RISPERIDON**

*The Effect of Adjuvant Omega-3 Therapy on the Improvement of Clinical Symptoms and Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF-Alpha) Serum Levels in Schizophrenic Patients Treated with Risperidone*

**Disusun dan Diajukan oleh:**

**NUR INSANI ABBAS**

**C065191005**

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 **25 Juli 2023**

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

**Pembimbing Utama**

**Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.K.J**
**NIP. 19700114 200112 2 001**

**Pembimbing Pendamping**

**dr. Erlyn Limoa, Sp.K.J., Ph.D**
**NIP. 19771117 200912 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 TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : dr. Nur Insani Abbas

NIM : C065191005

Program Studi : Ilmu Kedokteran Jiwa

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis yang saya susun yang berjudul: **"Pengaruh Pemberian Terapi Adjuvan Omega-3 Terhadap Perbaikan Gejala Klinis Dan Kadar *Tumor Necrosis Factor Alpha* (Tnf-Alpha) Serum Pasien Skizofrenia Yang Mendapat Antipsikotik Risperidon"** adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain.

Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 25 Juli 2023

Yang Menyatakan,

Nur Insani Abbas

## 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 Omega-3 Terhadap Perbaikan Gejala Klinis Dan *Kadar Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF-Alpha) Serum Pasien Skizofrenia yang Mendapat Antipsikotik Risperidon*"* 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 selamamengikuti 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 sekaligus pembimbing utama dalam penyusunan tesis ini, **Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ** 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 sekaligus sebagai pembimbing anggota, **dr. Erlyn Limoa, Sp.KJ, Ph.D** atas koreksi, saran dan yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga memberikan bimbingan kepada penulis dalam proses penyusunan tesis ini.
7. **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,

8. **Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc dan dr. Hawaidah, Sp.KJ(K)** sebagai Penguji, atas koreksi, saran dan yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga memberikan bimbingan kepada penulis dalam proses penyusunan tesis ini.
9. 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.
10. 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.
11. Kedua orang tua penulis ayahanda tercinta **H. Abbas Sadik** dan ibunda **Hj. St. Faisah Bakri a**tas kasih sayang, nasihat, dukungan, dan terutama doa tak kenal lelah yang senantiasa diberikan sehingga bisa melewati masa pendidikan ini. Kepada suami tercinta **Irfan Syafar, S.Ip., M.H.,** atas kasih sayang, pendampingan, doa dan motivasi yang diberikan. Kepada anak terkasih **Nada Qanata Faqiha dan Muhammad Aulian Usamah** yang selalu menjadi penyemangat penulis. Kepada mertua ayahanda **Abu Bakar** dan ibunda **Fatmawati**

yang senantiasa memberikan dukungan dan doa selama penulis menjalani pendidikan.

12. Teman-teman seangkatan, **dr. Bambang Purnomo, dr Febry, dr. Lutfi Jauhari** dan **dr. Ardiansyah** yang bersama-sama selama pendidikan, dalam keadaan suka maupun duka, dengan rasa persaudaraan saling membantu dan saling memberikan semangat selama masa pendidikan.
13. Seluruh responden penelitian yang telah turut dalam penelitian ini.
14. Rekan Residen Psikiatri FK UNHAS yang telah memberikan dukungan dan bantuan selama masa pendidikan.
15. Seluruh responden penelitian yang telah turut dalam penelitian ini serta pihak RSKD Dadi Provinsi Sulawesi Selatan dan RSPTN UNHAS atas bantuannya selama masa penelitian.
16. 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, 23 Juli 2023

Nur Insani Abbas

## BIODATA PENULIS

- Nama Lengkap : dr. Nur Insani Abbas
- Tempat tanggal lahir : Sengkang, 26 Juli 1988
- Jenis Kelamin : Perempuan
- NIK : 7371146607880008
- NIP : -
- Status Pernikahan : Menikah
- Agama : Islam
- Alamat : Jl. Rappokalling Raya 1 no.44 Makassar, 90216, Sulawesi Selatan
- No. HP : 08114253439
- Email : nurinsaniabbas.dr@gmail.com

### A. Riwayat Pendidikan

- TK As'Adiyah Pusat 2 Sengkang ( 1994-1995)
- SDN 2 Sengkang (1995-2001)
- SMP Negeri 1 Sengkang (2001-2004)
- SMA Negeri 3 Sengkang (2004-2006)
- Fakultas Kesehatan Masyarakat, Program Studi Ilmu Gizi, Universitas Hasanuddin, Makassar (2006-2008)
- Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar (2008-2013)
- Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) I (Juli 2019 – sekarang), Prodi Kedokteran Jiwa, FK UNHAS

### B. Riwayat Pekerjaan

- Dokter Umum di Klinik Ummi, Sengkang, Kab. Wajo, Sulawesi Selatan (2015-2017)
- Dokter Umum di Klinik Hikmah Farma Sengkang, Kab. Wajo, Sulawesi Selatan (2017-2018)

- Dokter Umum UPTD Puskesmas Tempe, Kab. Wajo, Sulawesi Selatan (2017-2019)

**C. Makalah pada Seminar / Konferensi Ilmiah Nasional & Internasional**

1. Gambaran Tingkat Kecemasan Sebagai Gejala Persisten Long Covid-19 pada Tenaga Kesehatan RSUD Morowali yang Terkonfirmasi Covid-19 pada Tahun 2021
2. Pengaruh Pemberian Adjuvan Vitamin C Terhadap Fungsi Kognitif Pasien Skizofrenia yang Mendapat Terapi Risperidon
3. Pengaruh Pemberian Terapi Adjuvan Omega-3 Terhadap Perbaikan Gejala Klinis Dan Kadar *Tumor Necrosis Factor Alpha* (Tnf-Alpha) Serum Pasien Skizofrenia Yang Mendapat Antipsikotik Risperidon

## ABSTRAK

**Nur Insani Abbas**. Pengaruh Pemberian Terapi Adjuvan Omega-3 Terhadap Perbaikan Gejala Klinis Dan *Kadar Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF-Alpha) Serum Pasien Skizofrenia yang Mendapat Antipsikotik risperidon (*dibimbing oleh Saidah Syamsuddin, Erlyn Limoa dan Suryani Tawali*)

**Tujuan**: Patogenesis skizofrenia masih belum jelas; Namun, peradangan saraf dianggap sebagai faktor potensial. Beberapa peneliti juga mengusulkan bahwa gangguan kekebalan mungkin terlibat dalam etiologi dan patofisiologi skizofrenia. Kadar sitokin dan reseptor proinflamasi yang tidak normal telah ditemukan pada darah tepi dan cairan serebrospinal pada pasien skizofrenia. Dalam beberapa tahun terakhir, perhatian yang semakin besar terkonsentrasi pada peran intervensi nutrisi pada penyakit neurologis dan mental untuk memaksimalkan efek komponen nutrisi pada fungsi otak, plastisitas saraf, dan kesehatan mental termasuk pemberian terapi tambahan untuk membantu pasien skizofrenia mencapai fungsi hidup yang lebih baik.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian analisis eksperimen, dengan pendekatan pre-posttest with control group (pretestposttest randomized design), yang dilaksanakan di Rumah Sakit Khusus Daerah Dadi Provinsi Sulawesi Selatan, Indonesia pada bulan Januari-April 2023 dan pengujian sampel dilakukan pada bulan JanuariApril 2023. Laboratorium Penelitian RSPTN UNHAS. Subyek penelitian adalah pasien skizofrenia rawat inap sebanyak 44 orang yang mendapat risperidone dosis terapeutik dan dialokasikan secara acak pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol yang berjumlah masing-masing 22 orang. Kelompok perlakuan diberikan kapsul Omega-3 dengan dosis 2400 mg (1 kapsul/24 jam/oral selama 8 minggu. Perbaikan gejala klinis diukur menggunakan PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) pada minggu ke 0 (baseline), minggu ke 4, dan minggu ke 8.

**Hasil:** Terdapat perbaikan gejala klinis berupa penurunan skor PANSS, gejala positif, gejala negatif dan psikopatologi umum baik pada kelompok perlakuan maupun kontrol. Namun hasil yang lebih baik terjadi pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol terutama pada 4 minggu pertama intervensi, dimana pada kelompok perlakuan total skor PANSS mengalami penurunan sebesar 29,6%, sedangkan pada kelompok kontrol total skor PANSS mengalami penurunan sebesar 29,6%. hanya 14,9%. Sedangkan untuk penanda inflamasi TNF-alpha terjadi penurunan yang signifikan sebesar 45,9% setelah 8 minggu pemberian omega-3, sedangkan pada kelompok kontrol yang tidak diberikan omega-3 tidak terjadi perubahan kadar TNF-alpha yang signifikan.

**Kesimpulan:** Pemberian terapi adjuvan omega-3 berkontribusi terhadap perbaikan gejala klinis yang lebih baik pada 4 minggu pertama terapi dan penurunan penanda inflamasi TNF-alpha dibandingkan dengan kelompok yang hanya mendapat terapi antipsikotik konvensional.

**Kata kunci:** Skizofrenia, Risperidone, TNF-α, Omega-3.

## ABSTRACT

**Nur Insani Abbas**. Effect of Adjuvant Omega-3 Therapy on Improvement of Clinical Symptoms and Serum Levels of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF-Alpha) in Schizophrenic Patients Receiving Antipsychotic Risperidone (supervised by Saidah Syamsuddin, Erlyn Limoa and Suryani Tawali)

**Objectives:** The pathogenesis of schizophrenia remains unclear; However, neuroinflammation is considered a potential factor. Some researchers have also proposed that immune disorders may be involved in the etiology and pathophysiology of schizophrenia. Abnormal levels of cytokines and proinflammatory receptors have been found in peripheral blood and cerebrospinal fluid in schizophrenic patients. In recent years, growing attention has concentrated on the role of nutritional interventions in neurological and mental diseases to maximize the effects of nutritional components on brain function, neural plasticity, and mental health includingadministration of adjuvant therapy to help schizophrenic patients inachieve better life functions. This research conducted to determine the effectiveness of omega-3 to improve clinical symptoms and levels of TNF-αserum in schizophrenic patients.

**Method**:This research is an experimental analysis, with a pre-posttest with control group approach (pretest-posttest randomized design), which was conducted at the Dadi Regional Special Hospital in South Sulawesi Province, Indonesia in January-April 2023 and sample testing was carried out at the UNHAS RSPTN Research Laboratory .The subjects of the study were 44 inpatient schizophrenia patients who received a therapeutic dose of risperidone and were randomly allocated to the treatment group and control group with a total of 22 people each. The treatment group was given Omega-3 capsules at a dose of 2400 mg (1 capsule)/24 hours/orally for 8 weeks. Improvement in clinical symptoms was measured using the PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) at week 0 (baseline), week 4, and week 8. Serum TNF-alpha markers of inflammation were measured at week 0 (baseline) and week 8 using the ELISA method.

**Results:** There was an improvement in clinical symptoms in the form of a decrease in the PANSS score, positive symptoms, negative symptoms and general psychopathology in both the treatment and control groups. However, better results occurred in the treatment group compared to the control group, especially in the first 4 weeks of the intervention, where in the treatment group the total PANSS score decreased by 29.6%, while in the control group the total PANSS score decreased by only 14.9%. As for the inflammatory marker TNF-alpha, there was a significant decrease of 45.9% after 8 weeks of giving omega-3, whereas in the control group who were not given omega-3 there was no significant change in TNF-alpha levels.

**Conclusion:** Administration of adjuvant omega-3 therapy contributed to better clinical symptom improvement in the first 4 weeks of therapy and reduced markers of TNF-alpha inflammation compared to the group that only received conventional antipsychotic therapy.

**Keywords:** Schizophrenia, Risperidone, TNF-α, Omega-3.

## DAFTAR ISI

Kata Pengantar ..... viii

ABSTRAK ..... ix

ABSTRACT ..... xiii

DAFTAR TABEL ..... xviii

DAFTAR GAMBAR ..... xxi

DAFTAR GRAFIK ..... xxii

BAB I PENDAHULUAN ..... 1

*1.1 Latar Belakang ..... 1*

*1.2 Rumusan Masalah ..... 6*

*1.3 Tujuan Penelitian ..... 6*

1.3.1 Tujuan Umum ..... 6

1.3.2 Tujuan Khusus ..... 6

*1.4 Hipotesis Penelitian ..... 7*

*1.5 Manfaat Penelitian ..... 7*

1.5.1 Manfaat Praktis ..... 7

1.5.2 Manfaat Teoritis ..... 8

BAB II TINJAUAN PUSTAKA ..... 9

*2.1 Skizofrenia ..... 9*

2.1.1 Definisi dan Prevalensi Skizofrenia ..... 9

2.1.2 Gejala Klinis Skizofrenia ..... 10

2.1.3 Patofisiologi Skizofrenia ..... 12

Hipotesis dopamin ..... 12

2.1.4 Kriteria Diagnostik Skizofrenia ..... 19

2.1.5 Penatalaksanaan Skizofrenia ..... 21

2.1.6 Peran Inflamasi dan Sistem Kekebalan sebagai Target Potensial untuk Pengobatan skizofrenia ..... 23

*2.2 TNF-α ..... 25*

2.2.1 Definisi TNF- α ..... 25

2.2.2 TNF- α dan Skizofrenia ..... 26

*2.3 Omega-3 ..... 29*

2.3.1 Definisi dan Metabolisme Omega-3 ..... 29

2.3.2 Hubungan Omega-3 dan Skizofrenia ..... 31
2.3.3 Omega-3 Pada Fungsi Otak ..... 36
*2.4 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) ..... 44*
*2.5 Indeks Massa Tubuh ..... 47*
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP ..... 48
*3.1 Kerangka Teori ..... 48*
*3.2 Kerangka Konsep ..... 48*
BAB IV METODE PENELITIAN ..... 50
*4.1 Desain Penelitian ..... 50*
*4.2 Waktu dan Tempat Penelitian ..... 50*
4.2.1 Waktu Penelitian ..... 50
4.2.2 Tempat Penelitian ..... 50
*4.3 Populasi dan Sampel Penelitian ..... 50*
4.3.1 Populasi Penelitian ..... 50
4.3.2 Sampel Penelitian ..... 50
4.3.3 Perkiraan Besar Sampel ..... 51
4.3.4 Cara Pengambilan Sampel ..... 52
*4.4 Jenis Data dan Instrumen Penelitian ..... 53*
4.4.1 Jenis Data ..... 53
4.4.2 Instrumen Penelitian ..... 53
*4.5 Manajemen Penelitian ..... 53*
4.5.1 Pengumpulan Data ..... 53
4.5.2 Cara Kerja ..... 53
4.5.3 Cara Kerja Pengambilan Serum Darah ..... 55
4.5.4 Teknik Pengolahan Data ..... 55
*4.6 Etik Penelitian ..... 56*
*4.7 Klasifikasi Variabel, Definisi Operasional serta Kriteria Objektif 56*
*4.8 Alur Penelitian ..... 63*
*BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN ..... 64*
*5.1 Hasil Penelitian ..... 64*
5.1.1 Deskripsi Subjek Penelitian ..... 64
5.1.2 Pengukuran Gejala Klinis Berdasarkan Nilai PANSS Total, Gejala Positif, Gejala Negatif, Psikopatologi Umum dan Kadar

TNF-α *Baseline* pada Kelompok Intervensi dan Kontrol ..... 65

5.1.3 Perbandingan Gejala Klinis Berdasarkan Nilai PANSS Total, Gejala Positif, Gejala Negatif dan Psikopatologi Umum Pada Kelompok Intervensi Dan Kelompok Kontrol pada Minggu ke-4 dan Minggu ke-8 ..... 66

5.1.4 Perbandingan Kadar TNF-α Serum ..... 82

5.1.5 Korelasi Antara Perbaikan Gejala Klinis Berdasarkan Nilai PANSS Total, Subskala Positif, Negatif dan Psikopatologi Umum dengan Kadar TNF-α ..... 83

*5.2 Pembahasan ..... 86*

*5.3 Keterbasan Penelitian..... 104*

BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN ..... 105

*6.1 Kesimpulan..... 105*

*6.2 Saran..... 105*

DAFTAR PUSTAKA ..... 106

LAMPIRAN ..... 114

*Lampiran 1 : INSTRUMEN PANSS ..... 114*

*Lampiran 2 : REKOMENDASI PERTETUJUAN ETIK UNHAS . 116*

*Lampiran 3 : REKOMENDASI PERTETUJUAN ETIK RSKD DADI ..... 117*

*Lampiran 4 Dokumentasi Penelitian ..... 118*

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Double-blind controlled trials of highly unsaturated fatty acids (HUFAs) as an add-on strategy .....34
Tabel 2. Klasifikasi Variabel, Definisi Operasional serta Kriteria Objektif .56
Tabel 3. Karakteristik Demografis Subjek Penelitian .....65
Tabel 4. Hasil Pengukuran Gejala klinis Berdasarkan Nilai PANSS Total, Gejala Positif, Gejala Negatif, Psikopatologi Umum dan Kadar TNF-α Baseline pada Kelompok Intervensi dan Kontrol .....66
Tabel 5. Perbandingan Gejala Klinis Berdasarkan Nilai PANSS Total Kelompok Intervensi pada Baseline, Minggu ke-4 dan Minggu ke-8.....67
Tabel 6. Perbandingan Nilai Gejala Positif, Kelompok Intervensi pada Baseline, Minggu ke-4 dan Minggu ke-8 .....68
Tabel 7. Perbandingan Nilai Gejala Negatif Kelompok Intervensi pada Baseline, Minggu ke-4 dan Minggu ke-8 .....68
Tabel 8. Perbandingan Nilai Psikopatologi Umum Kelompok Intervensi pada Baseline, Minggu ke-4 dan Minggu ke-8 .....69
Tabel 9. Perbandingan Gejala Klinis Berdasarkan Nilai PANSS Total Kelompok Kontrol pada Baseline, Minggu ke-4 dan Minggu ke-8 .....70
Tabel 10. Perbandingan Nilai Gejala Positif Kelompok Kontrol pada Baseline, Minggu ke-4 dan Minggu ke-8 .....70
Tabel 11. Perbandingan Nilai Gejala Negatif Kelompok Kontrol pada Baseline, Minggu ke-4 dan Minggu ke-8 .....71
Tabel 12. Perbandingan Nilai Psikopatologi Umum Kelompok Kontrol pada Baseline, Minggu ke-4 dan Minggu ke-8 .....71
Tabel 13. Analisis Perbandingan Gejala Klinis Berdasarkan Nilai PANSS Total Antara Kelompok Intervensi dan Kontrol pada Baseline dan Minggu ke-4 .....72
Tabel 14. Analisis Perbandingan Nilai Gejala Positif Antara Kelompok Intervensi dan Kontrol pada Baseline dan Minggu ke-4.....73

Tabel 15. Analisis Perbandingan Nilai Gejala Negatif Antara Kelompok Intervensi dan Kontrol pada Baseline dan Minggu ke-4.....73
Tabel 16. Analisis Perbandingan Nilai Psikoppatologi Umum Antara Kelompok Intervensi dan Kontrol pada Baseline ke Minggu ke-4 .....74
Tabel 17. Analisis Perbandingan Gejala Klinis Berdasarkan Nilai PANSS Total Antara Kelompok Intervensi dan Kontrol pada Minggu ke-4 ke Minggu ke-8 .....75
Tabel 18. Analisis Perbandingan Nilai Gejala Positif Antara Kelompok Intervensi dan Kontrol pada Minggu ke-4 ke Minggu ke-8.....76
Tabel 19. Analisis Perbandingan Nilai Gejala Negatif Antara Kelompok Intervensi dan Kontrol pada Minggu ke-4 ke Minggu ke-8.....76
Tabel 20. Analisis Perbandingan Nilai Psikopatologi Umum Antara Kelompok Intervensi dan Kontrol pada Minggu ke-4 ke Minggu ke-8.....77
Tabel 21. Analisis Perbandingan Gejala Klinis Berdasarkan Nilai PANSS Total Antara Kelompok Intervensi dan Kontrol pada Baseline ke Minggu ke-8 .....77
Tabel 22. Analisis Perbandingan Gejala Positif Antara Kelompok Intervensi dan Kontrol pada Baseline ke Minggu ke-8 .....78
Tabel 23. Analisis Perbandingan Gejala Negatif Antara Kelompok Intervensi dan Kontrol pada Baseline ke Minggu ke-8 .....79
Tabel 24. Analisis Perbandingan Psikopatologi Umum Antara Kelompok Intervensi dan Kontrol pada Baseline ke Minggu ke-8.....79
Tabel 25. Perbaikan Gejala Klinis Berdasarkan Persentasi Penurunan Nilai PANSS pada Kelompok Intervensi dan Kontrol dari *Baseline*, Minggu ke-4 dan Minggu ke-8 .....81
Tabel 26. Perubahan Kadar TNF-α Serum Pada Kelompok Intervensi dan Kelompok Kontrol pada Baseline dan Minggu ke-8 .....82
Tabel 27. Hubungan Antara Kadar TNF-α Serum dan Nilai PANSS Total, Subskala Positif, Negatif dan Psikopatologi Umum Pada

Kelompok Intervensi dan Kelompok Kontrol .....83

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1-Jalur dopaminergik pada skizofrenia.....13
Gambar 2-Hubungan timbal balik antara sinapsis glutamatergik dan akson dopaminergik .....16
Gambar 3-Perubahan yang diinduksi peradangan saraf pada mikroglia yang terlibat dalam patogenisitas Skizofrenia .....17
Gambar 4-Representasi skematis dari mekanisme interaksi antara peradangan saraf dan stres oksidatif pada skizofrenia.....18
Gambar 5-Representasi skematis dari mekanisme interaksi antara peradangan saraf dan stres oksidatif pada skizofrenia.....19
Gambar 6-Peran peradangan dan sistem kekebalan dalam skizofrenia dan target potensial untuk pengobatan skizofrenia .....24
Gambar 7-Hipotesis interaksi neuro-mikrogilia sebagai patofosiologi .....26
Gambar 8-Metabolic Pathway Asam pada Omega-3 .....31

## DAFTAR GRAFIK

Grafik 1-Hubungan skala CGI dengan Persentasi Penurunan Nilai PANSS .....46
Grafik 2-Perbandingan Penurunan TNF-α Pada Kelompok Intervensi dan Kelompok Kontrol .....83
Grafik 3-Korelasi Antara Nilai PANSS Total, Domain Gejala Positif, Gejala Negatif dan Psikopatologi Umum dengan TNF-α pada Kelompok Intervensi .....85
Grafik 4-Korelasi Antara Nilai PANSS Total, Domain Gejala Positif, Gejala Negatif dan Psikopatologi Umum dengan TNF-α pada Kelompok Kontrol .....86

# BAB I
# PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Skizofrenia dianggap sebagai penyakit kejiwaan yang melemahkan yang mempengaruhi sekitar 1% dari populasi dunia (El-Sayed El-Sisi et al., 2016; Gustavsson et al., 2011). Pada tahun 2001, Organisasi Kesehatan Dunia menyatakan bahwa sekitar 450 juta orang di seluruh dunia menderita masalah kesehatan mental dan satu dari empat orang akan mengalami penyakit mental. (Organization, 2001). Gangguan ini sering kronis dan melumpuhkan di beberapa area klinis, termasuk fungsi sosial dan pekerjaan, yang merupakan karakteristik dan kriteria diagnostik utama yang terkait dengan gangguan ini. (S. W. Kim et al., 2017). Demikian juga, pasien yang menderita skizofrenia tampaknya meninggal 10-20 tahun lebih awal dibandingkan dengan populasi umum. (Liu et al., 2017; Sugai et al., 2016). Karena tingkat kekambuhan yang sering, kematian yang tinggi, dan prognosis yang buruk, skizofrenia membebani pasien, perawat, dan masyarakat. (Fang et al., 2017).

Patogenesis skizofrenia masih belum jelas; Namun, neuroinflamasi dianggap sebagai faktor potensial. Beberapa peneliti juga telah mengusulkan bahwa kelainan imun mungkin terlibat dalam etiologi dan patofisiologi skizofrenia. Sitokin berfungsi sebagai pembawa pesan kimia antara sel-sel kekebalan dan memiliki banyak fungsi penting dalam pengaturan kekebalan. Mereka juga memainkan peran penting dalam

proses infeksi dan inflamasi. Tingkat abnormal sitokin dan reseptor proinflamasi telah ditemukan dalam darah perifer dan cairan serebrospinal pasien skizofrenia. Meta-analisis lain mencatat bahwa perubahan sitokin dapat bervariasi dengan status klinis pasien skizofrenia dengan beberapa sitokin (yaitu, IL-1β, IL-6, dan TGF-β) bertindak sebagai penanda keadaan untuk kambuh akut dan lainnya (yaitu, IL-12, IFN-γ, tumor necrosis factor alpha (TNFα), dan sIL2R) mewakili penanda sifat skizofrenia. Secara keseluruhan, hasil ini menunjukkan adanya kelainan imunoinflamasi pada skizofrenia. *Interleukin-1β* dianggap sebagai salah satu sitokin proinflamasi utama, *interleukin-1β* (IL-1β) disekresikan terutama oleh monosit, makrofag, mikroglia, dan limfosit sebagai respons terhadap lipopolisakarida (LPS), sitokin lain, dan fragmen komplemen. Diketahui untuk mengaktifkan ekspresi banyak gen, termasuk gen sitokin, dan meningkatkan sekresi adrenocorticotropin (ACTH), sementara perubahan levelnya dilaporkan mengganggu migrasi neuronal. *Intefleukin-6* (IL-6) adalah sitokin proinflamasi utama lainnya yang diproduksi oleh makrofag, monosit, dan mikroglia. Sekresinya diinduksi oleh IL-1β, interferon, tumor necrosis factor-α (TNF-α), lipopolisakarida, dan infeksi virus. IL-6 meningkatkan sintesis protein fase akut, termasuk protein C-reaktif (CRP), yang dapat mempengaruhi permeabilitas BBB dan proliferasi mikroglia. Perubahan kadar IL-6 dapat mengganggu neurogenesis dan mengurangi reuptake glutamat. Reseptor IL-6 terlarut (sIL-6R) dapat mengikat sitokin ini, selanjutnya meningkatkan aktivitas biologisnya. Ada korelasi positif antara

konsentrasi IL-6 dalam darah dan gejala negatif dan positif, serta presentasi psikopatologis secara keseluruhan dan defisit kognitif. Menariknya, meta-analisis oleh Miller et al. juga menunjukkan korelasi negatif kadar IL-6 CSF dengan keparahan gejala skizofrenia. *Transforming growth factor β* (TGF-β) adalah sitokin antiinflamasi yang diproduksi oleh makrofag, neutrofil, trombosit, dan limfosit. Ini menghambat proliferasi limfosit B dan T, serta sel NK. Sebaliknya, itu meningkatkan limfosit Treg dan Th17 dan mengurangi sekresi banyak sitokin. Psikopatologi umum dilaporkan berkorelasi dengan kadar TGF-β. Selanjutnya, gejala negatif yang lebih parah diamati pada pasien dengan tingkat perifer yang lebih tinggi dari TGF-β. Interleukin-12 Disekresikan terutama oleh makrofag dan sel dendritik sebagai respons terhadap komponen dinding sel bakteri, IL-12 merangsang proliferasi, dan mengaktifkan serta meningkatkan sitotoksisitas sel NK dan T, mempromosikan diferensiasi yang terakhir menjadi Th1. Ia juga diketahui menginduksi sekresi IFN-γ dan TNF-α, dan memiliki efek sinergis dengan IL-18. Tingkat perifer IL-12 tampaknya berkorelasi dengan defisit kognitif. Interferon γ (IFN-γ) diproduksi oleh limfosit T, sel NK dan NKT yang diaktifkan oleh aksi sitokin lain (IL-2, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21). IFN-γ terlibat dalam merangsang respon antivirus dan merupakan aktivator makrofag, meningkatkan sitotoksisitasnya. Selain itu, menginduksi sekresi IL-6, IL-15 dan TNF-α. TNFα adalah sitokin proinflamasi multifungsi yang diproduksi terutama oleh monosit dan makrofag. TNFα memainkan peran kunci dalam mengatur peristiwa kompleks yang terlibat dalam peradangan dan

kekebalan. Tingkat perifer IL-1β berkorelasi dengan keparahan gejala positif dan negatif dan presentasi psikopatologis secara keseluruhan. Korelasi juga telah ditunjukkan antara peningkatan kadar IL-1RA dan defisit kognitif. Selain tindakan perifernya. Sedangkan TNF-α diproduksi terutama oleh makrofag, yang merupakan faktor kemotaktik, TNF-α meningkatkan sitotoksisitasnya dan kemampuan seluruh sistem kekebalan tubuh untuk menginduksi stres oksidatif. Banyak sitokin lain, termasuk IL-1, IL-6, dan IFN-γ, disekresikan sebagai respons terhadap TNF-α. Juga diproduksi oleh mikroglia, TNF-α meningkatkan kematian sel punca hipokampus, memengaruhi neuroplastisitas, dan mengurangi neurogenesis. Reseptor TNF terlarut (sTNF-R2, sTNF-R) telah membuktikan efek neuroprotektif dan imunosupresif (Dawidowski et al., 2021). TNFα diproduksi di sistem saraf pusat dan terlibat dalam pertumbuhan, diferensiasi, dan apoptosis sel saraf (Lv, Tan, Yan, Tian, Chen, Tan, Wang, de Yang, et al., 2015). Beberapa penelitian lain telah menjelaskan keterkaitan TNF-α dengan Skizofrenia. Penelitian Lee, menemukan peningkatan TNF-α serum korelasi dengan insidensi Skizofrenia (Lee et al., 2017). Kadar TNF-α serum juga berkaitan dengan tingkat gejala dari Skizofrenia, peningkatan kadar TNF-α serum secara signifikan korelasi dengan gejala klinis lebih berat pada Skizofrenia (Suchanek-Raif et al., 2018).

Selain Faktor genetik sebagai etiologi penting (Lichtenstein et al., 2009), faktor lingkungan seperti gaya hidup tidak sehat dengan pola makan yang buruk mungkin menjadi penyebabnya (Samele et al., 2007). Penelitian

sebelumnya telah menunjukkan bahwa konsumsi rendah ikan dan makanan laut selama kehamilan dapat meningkatkan risiko IQ rendah dan gangguan hasil perkembangan saraf di masa kanak-kanak (Hibbeln et al., 2007), yang pada gilirannya dapat dikaitkan dengan peningkatan risiko gangguan mental seperti skizofrenia di masa dewasa (Koenen et al., 2009). Omega-3 berlimpah dalam ikan berminyak seperti mackerel dan sarden. Sebuah studi meta-analisis baru-baru ini menemukan bahwa prevalensi skizofrenia lebih besar untuk kelompok dengan konsumsi ikan rendah (Kinney et al., 2009).

Dalam beberapa tahun terakhir, perhatian yang berkembang terkonsentrasi pada peran intervensi nutrisi pada penyakit neurologis dan mental untuk memaksimalkan efek komponen nutrisi pada fungsi otak, plastisitas saraf, dan kesehatan mental (Fang et al., 2017). Penelitian yang dilakukan oleh Jamilian, secara acak, double blind, selama minggu ke-8 pada 60 pasien dengan skizofrenia dibagi menjadi dua kelompok: omega-3 (1000 mg/hari) (n=30) dan plasebo (n=30). Kemanjuran omega-3 dalam penurunan psikopatologis umum dan Nilai total signifikan dibandingkan dengan kelompok plasebo dari 4 dan 6 minggu setelah onset pengobatan, masing-masing ($p<0,05$) (Jamilian et al., 2014).

Jadi, belum adanya hasil yang konsisten tentang kadar TNF-α yang dikaitkan dengan gejala klinis skizofrenia dan mengingat dasar korelasi potensial antara skizofrenia dan kadar asam lemak rendah di otak pasien skizofrenia, tampaknya bermanfaat untuk menguji gagasan bahwa suplementasi makanan omega-3 mungkin bermanfaat dalam pengobatan

pasien ini. Selain itu, suplementasi omega-3 dapat meningkatkan kemanjuran obat antipsikotik yang umum digunakan karena perubahan neurotransmisi.

## 1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh pemberian terapi adjuvan omega-3 terhadap perbaikan gejala klinis dan kadar *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF-α) serum pasien skizofrenia?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas omega-3 terhadap perbaikan gejala klinis dan kadar TNF-α serum pada pasien skizofrenia.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dalam penelitian ini adalah:

1. Mengukur gejala klinis pasien skizofrenia yang hanya mendapat antipsikotik risperidon pada awal penelitian, minggu ke-4 dan minggu ke-8
2. Mengukur gejala klinis pasien skizofrenia yang mendapat antipsikotik risperidon dan terapi adjuvan omega-3 pada awal penelitian, minggu ke-4 dan minggu ke-8

3. Mengukur kadar TNF-α serum pasien skizofrenia yang hanya mendapatkan antipsikotik risperidon pada awal penelitian dan minggu ke-8
4. Mengukur kadar TNF-α serum pasien skizofrenia yang mendapatkan antipsikotik risperidon dan terapi adjuvan omega-3 pada awal penelitian dan minggu ke-8
5. Membandingkan perubahan gejala klinis pada kelompok intervensi dan kontrol pada awal penelitian, minggu ke-4 dan minggu ke-8
6. Membandingkan perubahan kadar TNF-α pada kelompok intervensi dan kontrol pada awal penelitian, minggu ke-4 dan minggu ke-8
7. Menentukan korelasi antara gejala klinis dan kadar TNF-α serum pasien skizofrenia yang mendapatkan antipsikotik risperidon dan terapi adjuvan omega-3.

## 1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis dari penelitian ini adalah “Terapi adjuvan omega-3 dapat memperbaiki gejala klinis dan menurunkan kadar TNF-α serum pasien skizofrenia yang mendapat antipsikotik risperidon”

## 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 omega-3 terhadap gejala klinis dan kadar TNF-α serum pasien skizofrenia.
2. Memberikan kontribusi ilmiah terutama dalam pendekatan psikososial mengenai pengaruh terapi adjuvan omega-3 terhadap gejala klinis dan kadar TNF-α serum pasien skizofrenia.

# BAB II

# TINJAUAN PUSTAKA

## 2.1 Skizofrenia

### 2.1.1 Definisi dan Prevalensi Skizofrenia

Skizofrenia adalah gangguan psikotik yang bersifat kronis ditandai dengan terdapatnya perpecahan antara pikiran, emosi, dan perilaku penderitanya. Perpecahan pada pasien ditandai dengan gejala fundamental (primer) spesifik yaitu gangguan pikiran yang ditandai dengan gangguan asosiasi, khususnya kelonggaran asosiasi. Gejala fundamental lainnya yaitu gangguan afektif, autism, dan ambivalensi, sedangkan gejala sekundernya adalah waham dan halusinasi (Sadock etal., 2015).

Skizofrenia adalah gangguan kronik dengan gejala yang beragam, bervariasi dalam hasil akhir dan respon terhadap terapi. Perjalanan penyakit skizofrenia biasa diawali dengan episode psikotik akut yang membutuhkan perawatan. Gejala pada skizofrenia terdiri dari gejala positif (waham, halusinasi, disorganisasi pikir, agitasi dan permusuhan) serta gejala negatif (afek tumpul, penarikan emosional, kurangnya spontanitas dan kemiskinan isi pikir). Gangguan ini mengakibatkan dampak yang mendalam dan berpengaruh pada banyak kehidupan dan pada akhirnya mempengaruhi kualitas hidup pasien (Amir, 2015; Lieberman & Murray, 2001; Sadock et al., 2015).

Menurut data dari Riset Kesehatan Dasar (KemenkesRI, 2018), prevalensi gangguan jiwa berat di Indonesia seperti gangguan psikosis

mengalami peningkatan, data yang didapat cukup signifikan jika dibandingkan dengan data dari *RIskesdas* pada tahun 2013 prevalensi gangguan jiwa di Indonesia adalah sebanyak 1,7 persen per 1000 penduduk dan pada tahun 2018 naik menjadi 7 persen per 1000 penduduk. Awitan skizofrenia biasanya pada remaja akhir atau pada dewasa muda dengan prevalensi pada pria lebih banyak dibandingkan pada wanita (Lieberman & Murray, 2001).

Skizofrenia juga memiliki sifat menurunkan ke generasi berikutnya yang diperkirakan mencapai 80%. Untuk mengganggu kehidupan pasien dan keluarga pasien, skizofrenia memberikan kerugian yang besar dalam kehidupan bermasyarakat dalam hal kehilangan produktivitas dan pengeluaran biaya pengobatan yang cukup besar (Monji et al., 2009; Paul-Samojedny et al., 2013). Walaupun antipsikotik baru telah dikembangkan, gejala kognitif dan negatif skizofrenia masih tidak berespon terhadap farmakoterapi. Tingginya gangguan sosial dan perburukan kronik menunjukkan bahwa skizofrenia memiliki karakteristik neurodegeneratif (Na et al., 2014).

### 2.1.2 Gejala Klinis Skizofrenia

Skizofrenia adalah sindrom kompleks dengan kombinasi gejala yang heterogen. Karakteristik, tetapi tidak berarti eksklusif, gejala skizofrenia dapat dibagi menjadi kategori 'positif', 'negatif' dan 'kognitif'. Gejala positif adalah perilaku dan pikiran yang tidak normal, seperti psikosis berulang, yaitu 'hilangnya kontak dengan kenyataan' yang terdiri dari delusi,

halusinasi, dan ucapan dan perilaku yang tidak teratur. Sindrom amotivasional dicirikan oleh gejala negatif, yang meliputi penarikan sosial, pendataran afektif, anhedonia (ketidakmampuan untuk merasakan kesenangan) dan inisiatif dan energi yang berkurang. Akhirnya, gejala kognitif diekspresikan sebagai serangkaian disfungsi kognitif yang luas.(Kahn et al., 2015)

Gejala skizofrenia dikategorikan sebagai gejala positif, negatif, atau kognitif. Setiap gejala sangat penting karena klinisi berusaha membedakan skizofrenia dari gangguan psikotik lainnya, seperti gangguan skizoafektif, gangguan depresi dengan ciri psikotik, dan gangguan bipolar dengan ciri psikotik. Gejala positif adalah yang paling mudah diidentifikasi dan dapat diklasifikasikan secara sederhana. sebagai "perilaku psikotik yang tidak terlihat pada orang sehat. Gejala tersebut termasuk delusi, halusinasi, dan perilaku motorik abnormal dalam berbagai tingkat keparahan. Gejala negatif lebih sulit untuk didiagnosis tetapi dikaitkan dengan morbiditas yang tinggi karena mengganggu emosi dan emosi pasien. behavior. Gejala negatif yang paling umum adalah berkurangnya ekspresi emosional dan avolisi (penurunan inisiasi perilaku yang diarahkan pada tujuan). Pasien juga mungkin mengalami alogia dan anhedonia. Gejala negatif dapat menjadi penyebab utama diagnosis skizofrenia atau sekunder akibat diagnosis psikotik, pengobatan, atau faktor lingkungan. Gejala kognitif adalah klasifikasi terbaru dalam skizofrenia. Gejala-gejala ini tidak spesifik, gejala kognitif termasuk bicara, pikiran, dan/atau perhatian yang tidak teratur, yang

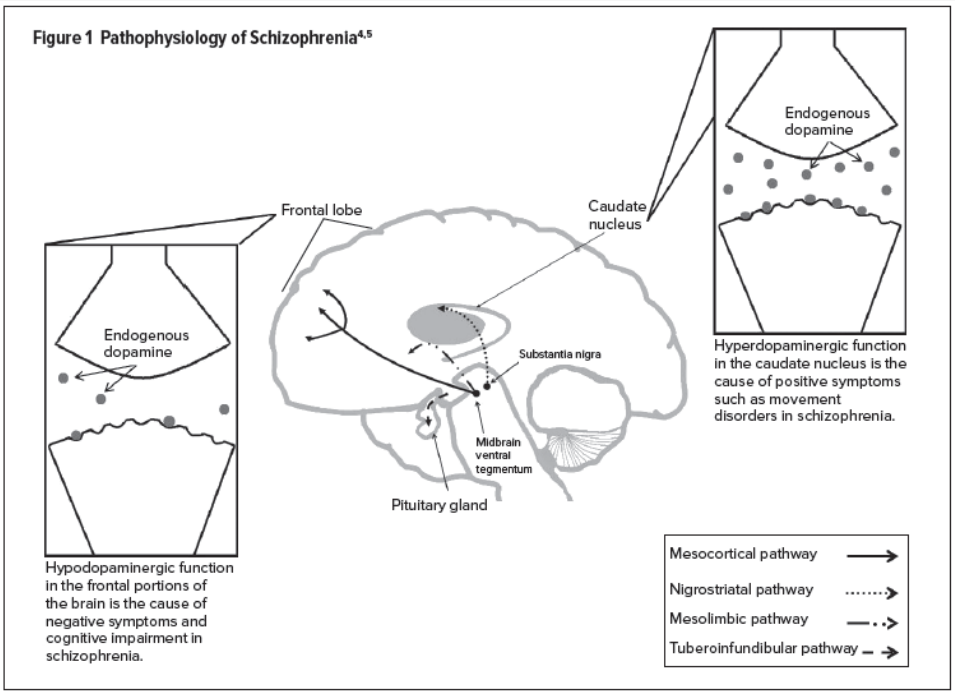
pada akhirnya mengganggu kemampuan individu untuk berkomunikasi (Kahn et al., 2015; Patel et al., 2014).

### 2.1.3 Patofisiologi Skizofrenia

Abnormalitas pada neurotransmisi telah memberikan dasar bagi teori patofisiologi skizofrenia. Sebagian besar teori ini berpusat pada kelebihan atau kekurangan neurotransmiter, termasuk dopamin, serotonin, dan glutamat. Teori lain mengimplikasikan aspartat, glisin, dan asam gamma-aminobutirat (GABA) sebagai bagian dari ketidakseimbangan neurokimia skizofrenia (Patel et al., 2014). Beberapa teori menjelaskan terjadinya skizofrenia meliputi:

**Hipotesis dopamin**

Aktivitas abnormal di situs reseptor dopamin (khususnya D2) diperkirakan terkait dengan banyak gejala skizofrenia. Empat jalur dopaminergik telah terlibat (Gambar 1) (Patel et al., 2014).




Gambar 1-Jalur dopaminergik pada skizofrenia

Jalur nigrostriatal berasal dari substansia nigra dan berakhir di nukleus berekor. Tingkat dopamin yang rendah dalam jalur ini diperkirakan mempengaruhi sistem ekstrapiramidal, yang mengarah ke gejala motorik. Jalur mesolimbik, yang membentang dari area tegmental ventral (VTA) ke area limbik, berperan dalam gejala positif skizofrenia. Gejala negatif dan defisit kognitif pada skizofrenia diperkirakan disebabkan oleh kadar dopamin mesokortikal yang rendah. Jalur tuberoinfundibular memproyeksikan dari hipotalamus ke kelenjar hipofisis (Patel et al., 2014).

Hipotesis dopamin klasik untuk skizofrenia menunjukkan bahwa hiperdopaminergia dalam sistem mesolimbik menyebabkan gejala psikotik dan hipodopaminergia di jalur mesokortikal adalah alasan untuk gejala negatif. Hipotesis ini didukung oleh korelasi antara aksi obat antipsikotik dan

ke manjurannya dalam memblokir reseptor dopamin D2, serta oleh fenomena psikotik yang dipicu oleh agonis dopamin (Aryutova & Stoyanov, 2021)

**Hipotesis Glutamat**

Teori lain untuk gejala skizofrenia melibatkan aktivitas glutamat, neurotransmitter rangsang utama di otak. Teori ini muncul sebagai tanggapan atas temuan bahwa fenilsiklidin dan ketamin, dua antagonis NMDA/glutamat nonkompetitif, menginduksi gejala seperti skizofrenia. Hal menyebabkan reseptor NMDA tidak aktif dalam regulasi normal neuron dopamin mesokortikal, dan menunjuk ke penjelasan gejala negatif, afektif, dan kognitif (Patel et al., 2014).

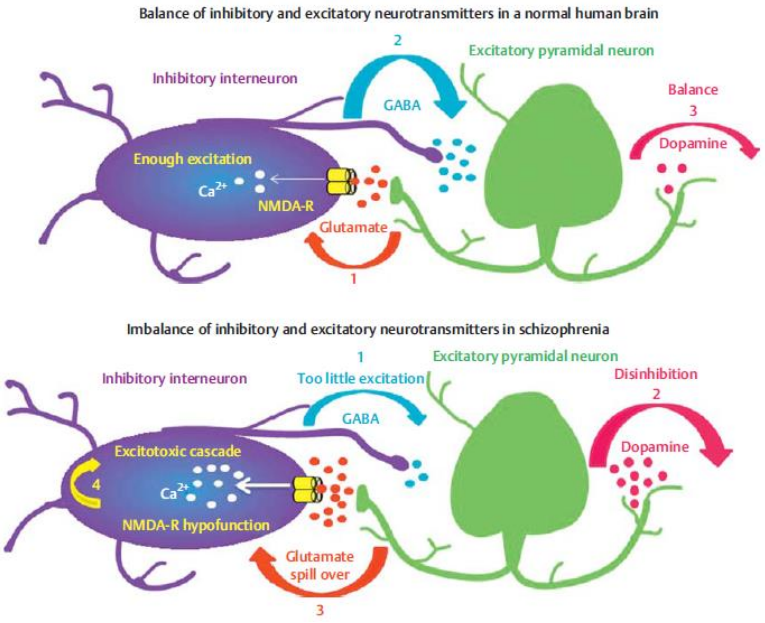
Reseptor glutamatergik berperan penting dalam mengatur migrasi neuron, pertumbuhan saraf, dan sinaptogenesis. Ada 2 jenis reseptor glutamat yang berbeda yaitu Reseptor ionotropik memediasi potensi postsinaptik rangsang cepat di seluruh otak. Reseptor kainate dan reseptor amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazoloe-4-proprionic acid (AMPA) memainkan peran penting dalam neurotransmisi rangsang dengan memediasi potensi postsinaptik yang cepat. Reseptor N-metil-D-aspartat (NMDA) adalah reseptor ionotropik ketiga yang berperan utama dalam potensiasi jangka panjang (LTP), yang merupakan bentuk utama dari plastisitas sinaptik yang bergantung pada penggunaan. Setiap kali reseptor NMDA diaktifkan, stimulasi neuron piramidal menjadi lebih mudah. Oleh

karena itu, efisiensi sinaptik meningkat secara terus-menerus, menghasilkan LTP. Dalam rute preferensial LTP untuk impuls berkembang di otak (Veerman et al., 2014).

Hipotesis bahwa neurotransmisi dopaminergik yang tidak seimbang merupakan mekanisme mendasar yang mendasari skizofrenia didukung oleh fakta bahwa orang dengan risiko tinggi psikosis yang kemudian berkembang menjadi psikosis menunjukkan peningkatan fungsi dopaminergik di wilayah batang otak menggunakan positron emission tomography. Selanjutnya, agonis dopamin seperti levodopa menginduksi psikosis dan semua obat antipsikotik yang diketahui memblokir reseptor dopamin. Namun, hipotesis dopamin hanya menjelaskan perkembangan gejala positif dan gejala negatif. Hipotesis glutamat menguraikan hipotesis dopamin, menggambarkan hubungan sinaptik antara sistem glutamatergik dan proyeksi dopaminergic dan hipotesis glutamat memberikan penjelasan untuk patofisiologi gangguan kognitif pada skizofrenia (Veerman et al., 2014).

Aktivasi reseptor NMDA yang berkurang diyakini menjadi mekanisme penting yang mendasari skizofrenia. Sementara aktivitas basal neuron piramidal tidak secara langsung diatur oleh reseptor NMDA, aktivitas interneuron GABA-ergic kortikal sangat sensitif terhadap regulasi tonik oleh reseptor NMDA. Hubungan sinaptik timbal balik antara sistem glutamatergik dan proyeksi dopaminergik mesolimbik menjelaskan

bagaimana hipofungsi NMDA menghasilkan hiperfungsi dopaminergik di amigdale, menyebabkan gejala positif (Gambar 2).

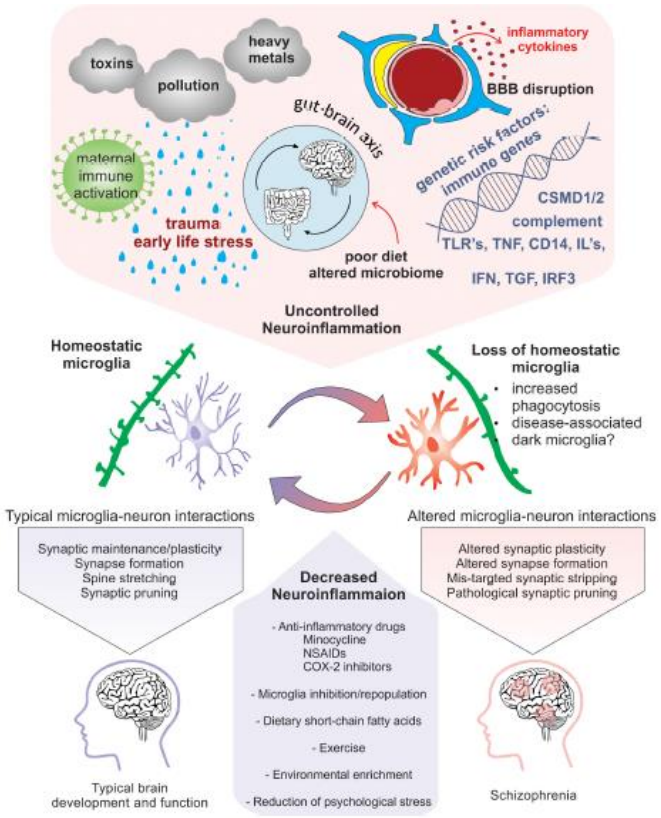



Gambar 2-Hubungan timbal balik antara sinapsis glutamatergik dan akson dopaminergik

Biasanya aktivasi reseptor NMDA oleh glutamat merangsang interneuron penghambat kortikal, yang melepaskan GABA ke neuron piramidal rangsang, menghasilkan penghambatan pelepasan dopamin dari jalur dopamin mesolimbik. Pada skizofrenia, hipofungsi NMDA menghasilkan penurunan aktivitas interneuron GABA-ergic kortikal. Berkurangnya pelepasan GABA menyebabkan berkurangnya kontrol penghambatan neuron piramidal, menghasilkan peningkatan pelepasan dopamin. Karena hipofungsi NMDA, glutamat terakumulasi di ruang sinaptik. Masuknya $Ca^{2+}$ meningkat, memicu kaskade eksitotoksik (Veerman et al., 2014).

**Interaksi antara peradangan saraf dan stres oksidatif pada skizofrenia**

Perubahan yang diinduksi peradangan saraf pada mikroglia yang terlibat dalam patogenisitas skizofrenia. Faktor risiko skizofrenia yang mengubah fungsi mikroglial dan meningkatkan peradangan saraf termasuk polusi, stres, disbiosis sumbu usus-otak yang diinduksi nutrisi, infeksi virus, aktivasi kekebalan ibu, kecenderungan genetik, dan sekresi sitokin (Comer et al., 2020).

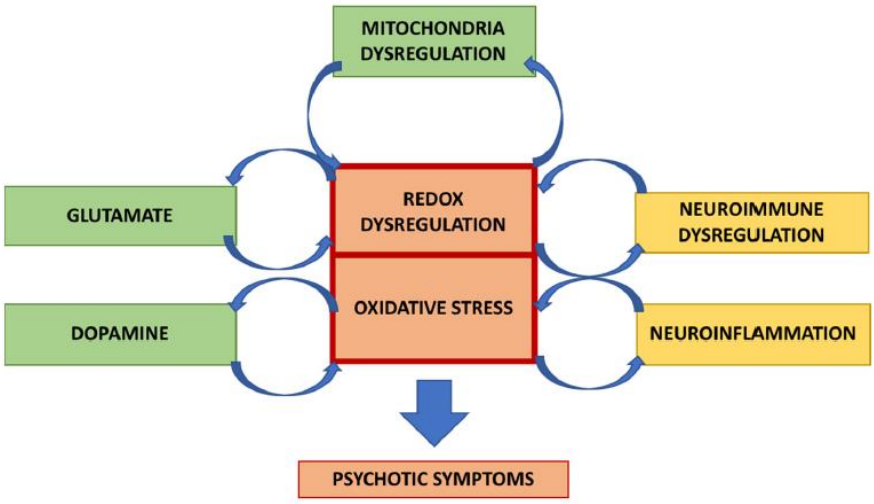



Gambar 3-Perubahan yang diinduksi peradangan saraf pada mikroglia yang terlibat dalam patogenisitas Skizofrenia

Pada Gambar 3, mikroglia homeostatik melakukan peran sentinel kekebalan dengan berinteraksi dengan neuron. Dalam lingkungan inflamasi

yang meningkat, hilangnya homeostasis mikroglia mengganggu interaksi mikroglia-neuron yang dapat menyebabkan perubahan plastisitas karena pembentukan sinaptik patogen (Comer et al., 2020). Aktivasi mikroglial mengganggu kelangsungan hidup neuron dengan meningkatkan stres oksidatif dan mengurangi dukungan neurotropik (Khandaker et al., 2015).

Sitokin pro-inflamasi berhubungan dengan proses skizofrenia melalui gangguan sistem neurotransmitter utama. Sitokin pro-inflamasi dikaitkan dengan peningkatan konsentrasi asam kynurenic, antagonis alami reseptor NMDA. Asam kynurenic bertanggung jawab untuk penghambatan reseptor NMDA (Vallée, 2022).

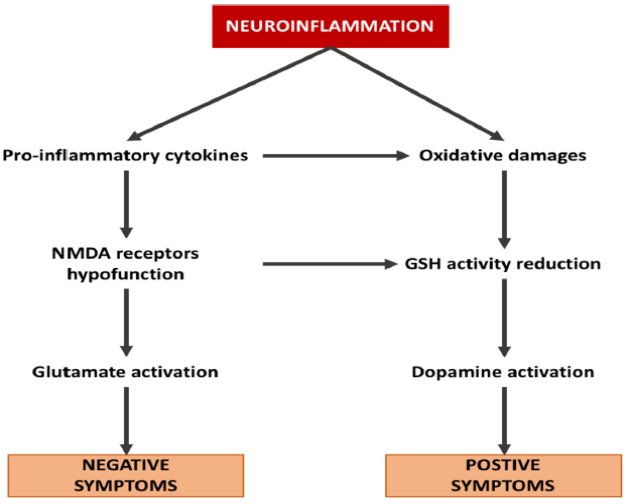



Gambar 4-Representasi skematis dari mekanisme interaksi antara peradangan saraf dan stres oksidatif pada skizofrenia

Pada Gambar 4 dijelaskan bahwa gangguan dalam transmisi glutamatergik menyebabkan gejala skizofrenia. Dengan demikian, peradangan saraf dan stres oksidatif terutama saling bergantung. Kerusakan jaringan yang disebabkan oleh stres oksidatif bisa secara

langsung bertanggung jawab untuk peradangan saraf dan respon imun. Makrofag dan mikroglia menggunakan ROS untuk menghancurkan patogen. Stres oksidatif dapat menjadi penyebab dan akibat dari peradangan saraf. Stres oksidatif mengaktifkan jalur NF-κB, yang mengarah pada peningkatan produksi lebih banyak radikal bebas. Namun, sistem kekebalan terutama merupakan sumber stres oksidatif karena aktivasi mikroglia menggunakan NADPH oksidase untuk menghasilkan superoksida reaktif untuk menghancurkan patogen (Vallée, 2022).

Pada skizofrenia, fungsi dopamin diubah oleh fungsi glutamat, sedangkan penghambat NMDA, seperti ketamin, dapat meningkatkan aktivasi sistem dopamin. Dengan demikian, hipofungsi NMDA yang diamati pada skizofrenia dapat meningkatkan sistem dopamin menjadi lebih sensitif terhadap efek stres oksidatif (Gambar 5) (Vallée, 2022).




Gambar 5-Representasi skematis dari mekanisme interaksi antara peradangan saraf dan stres oksidatif pada skizofrenia

### 2.1.4 Kriteria Diagnostik Skizofrenia

Berdasarkan kriteria skizofrenia diambil menurut *Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorder, Fifth Edition (DSM-5)* (APA, 2013), yaitu dijelaskan bahwa untuk menegakkan diagnosis skizofrenia harus memenuhi kriteria:

*a.* Jika ada dua atau lebih gejala dibawah ini, dimana gejala ini tampak secara signifikan selama period 1 bulan (atau kurang jika dilakukan terapi yang berhasil) dan sedikitnya satu dari gejala nomor 1,2, atau 3:

1) Waham

2) Halusinasi

3) Bicara yang kacau

4) Perilaku katatonik atau aneh

5) Symptom negative (emosi yang hilang, atau penarikan diri)

b. Adanya gangguan secara fungsi penting, seperti bekerja, hubungan interpersonal, atau perawatan diri.

c. Gejalanya berlangsung persisten minimal 6 bulan. Periode 6 bulan ini harus mencakup sedikitnya 1 bulan dari gejala (atau berkurang efek pengobatan) yang dijumpai pada kriteria A dan juga termasuk gejala sisa, keluhan yang nampak berupa gejala negatif atau dua atau lebih gejala yang ada pada kriteria A

d. Gangguan skizoafektif dan depresi atau gangguan bipolar dengan psikotik dikesampingkan jika 1) tidak ada gambaran depresi mayor atau episode manik yang terjadi pada fase aktif ini, atau 2), jika terjadi

episode mood selama fase aktif, yang menunjukkan gejala minimal atau sebagian besar pada fase aktif atau gejala sisa pada penyakit saat ini.

e. Gangguan ini tidak diakibatkan oleh efek psikologi dari penggunaan obat seperti penyalahgunaan obat atau kondisi medis lain.
f. Jika ada riwayat gangguan spektrum autism atau gangguan komunikasi pada masa anak, diagnosis tambahan skizofrenia dibuat jika ada gejala dominan halusinasi atau waham minimal 1 bulan (atau kurang jika dengan keberhasilan pengobatan).

### 2.1.5 Penatalaksanaan Skizofrenia

Pengobatan skizofrenia menargetkan berbagai domain, termasuk gejala positif, agitasi dan agresi, gejala negatif, disfungsi kognitif, gejala mood, bunuh diri, kualitas hidup, dan fungsi sosial, dan akademik. Oleh karena itu, tujuan manajemen termasuk pengurangan gejala akut, respon, yang didefinisikan sebagai pengurangan gejala total dibandingkan dengan baseline setidaknya 20% (yaitu, setidaknya sedikit membaik) menjadi 40-50% (yaitu, pada paling tidak jauh lebih baik), dan remisi, yang didefinisikan sebagai hanya gejala positif dan negatif ringan yang bertahan setidaknya selama 6 bulan. Selain itu, strategi manajemen bertujuan untuk mencapai pemulihan didefinisikan sebagai remisi gejala bersamaan ditambah perawatan diri yang memadai, dan fungsi sosial dan kejuruan yang dipertahankan setidaknya selama 2 tahun serta perawatan atau

pencegahan kekambuhan (Kahn et al., 2015).

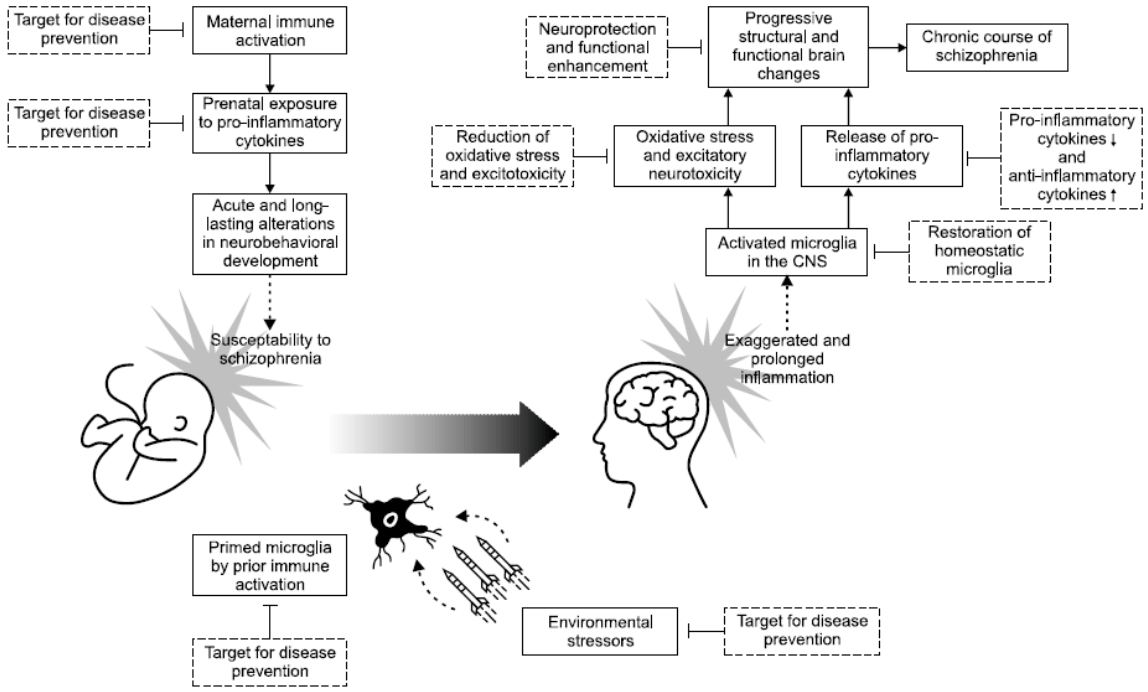
Pilihan pengobatan untuk pengelolaan skizofrenia antara lain (Grover & Sharma, 2021):

1. Obat antipsikotik (obat antipsikotik generasi pertama dan obat antipsikotik generasi kedua)
2. Intervensi psikososial: intervensi keluarga, terapi perilaku kognitif, pelatihan keterampilan sosial, remediasi kognitif, terapi individu, terapi kelompok, rehabilitasi kejuruan, program intervensi dini, manajemen kasus, tim kesehatan mental komunitas, tim resolusi krisis.
3. Obat tambahan: antikolinergik, antidepresan, benzodiazepin, hipnotikedatif, antikonvulsan, litium karbonat
4. Perawatan somatik: *Electroconvulsive therapy* (ECT)
5. Tindakan lain: gaya hidup dan modifikasi pola makan

Dengan munculnya obat antipsikotik dan perawatan non-obat, prognosis penyakit telah membaik, tetapi pengobatan jangka panjang cenderung menyebabkan penurunan kepatuhan, reaksi yang merugikan, dan gangguan fungsi sosial. terapi obat yang dikombinasikan dengan terapi non-obat, seperti stimulasi elektrokonvulsif dan magnet transkranial, dilengkapi dengan terapi psikososial, termasuk terapi perilaku (pelatihan keterampilan sosial), intervensi keluarga, pengabdian masyarakat, dll. Saat psikoterapi ajuvan dapat meningkatkan fungsi sosial (X. Luo et al., 2022).

### 2.1.6 Peran Inflamasi dan Sistem Kekebalan sebagai Target Potensial untuk Pengobatan skizofrenia

Sebuah penelitian menyatakan bahwa sitokin pro-inflamasi, termasuk IL-1β, IL-6, dan TNF-α, meningkat dalam darah perifer pasien dengan skizofrenia selama eksaserbasi psikotik akut, menunjukkan bahwa perubahan imunologi dapat mempengaruhi status klinis setelah timbulnya penyakit. Sitokin juga dilepaskan dari mikroglia, sel imun bawaan yang berada di sistem saraf pusat, sebagai respons terhadap cedera, infeksi, dan peristiwa kehidupan yang penuh tekanan. Reaksi inflamasi di sistem saraf pusat dapat dikondisikan untuk rangsangan tertentu dan dipromosikan oleh 'priming' atau mekanisme kindling dari sistem kekebalan tubuh, terutama melalui aktivasi perinatal mikroglia. Pelepasan sitokin pro-inflamasi dari mikroglia prima meningkat oleh rangsangan terkondisi, misalnya, infeksi sebelumnya dan stres lingkungan. Proses ini memberikan kerentanan intrinsik terhadap stresor eksternal selama masa remaja, yang menyebabkan kerusakan otak pada daerah yang sensitif terhadap stres, termasuk korteks prefrontal dan hipokampus. Adanya peran mikroglia yang diaktifkan oleh kekebalan dan peradangan sepanjang perjalanan penyakit skizofrenia menunjukkan bahwa mengembangkan strategi anti-inflamasi akan menjadi jalan yang menjanjikan untuk mengoptimalkan pengobatan untuk skizofrenia (Gambar 6) (Hong & Bang, 2020).




Gambar 6-Peran peradangan dan sistem kekebalan dalam skizofrenia dan target potensial untuk pengobatan skizofrenia

Obat anti-inflamasi yang saat ini digunakan, seperti aspirin dan celecoxib, menghambat jalur inflamasi siklooksigenase pada tingkat sistemik. Beberapa obat, awalnya diindikasikan untuk pengobatan penyakit medis, tampak menjanjikan untuk pengobatan skizofrenia karena sifat anti-inflamasinya (misalnya, minocycline, statin). Selain itu, asam lemak omega-3 dan neurosteroid dapat mengurangi stres oksidatif dan meningkatkan perbaikan saraf (Hong & Bang, 2020). Pendekatan terapeutik yang mempromosikan mikroglia homeostatik melalui pengurangan peradangan saraf melalui obat anti-inflamasi, penghambatan dan repopulasi mikroglial, perbaikan nutrisi, pengayaan lingkungan, dan pencegahan stres psikologis dapat berpotensi dimanfaatkan untuk membatasi eksaserbasi skizofrenia (Comer et al., 2020).

## 2.2 TNF-α

### 2.2.1 Definisi TNF- α

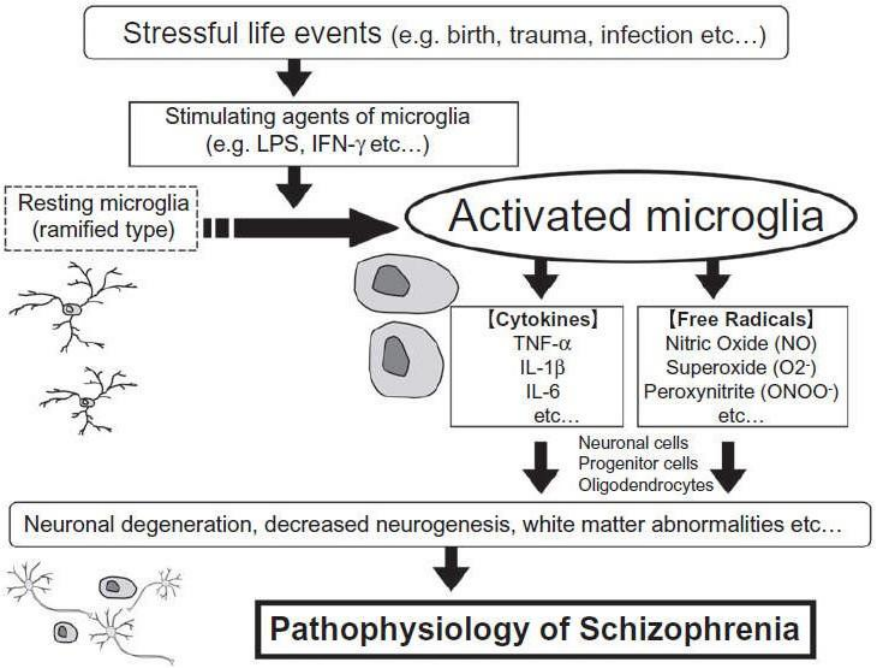
TNF-α diproduksi dari berbagai macam sel seperti sel limfoid, miosit jantung, makrofag aktif, sel endotel, sel mast, fibroblas, neuron dan jaringan adiposa (Ma et al., 2016)

Tumor necrosis factor alpha (TNF-α) adalah sitokin yang memiliki efek pleiotropik pada berbagai jenis sel. Telah diidentifikasi sebagai pengatur utama respon inflamasi dan diketahui terlibat dalam patogenesis beberapa penyakit inflamasi dan autoimun.1]. Secara struktural, TNF-α adalah protein homotrimer yang terdiri dari 157 asam amino, terutama dihasilkan oleh makrofag aktif, limfosit T, dan sel pembunuh alami.2]. Secara fungsional diketahui memicu serangkaian berbagai molekul inflamasi, termasuk sitokin dan kemokin lainnya. Secara fisiologis, TNF-α merupakan komponen penting untuk respon imun yang normal. TNF-α dapat mengaktifkan sistem kekebalan untuk mengatur; namun, produksi TNF-α yang tidak tepat atau berlebihan dapat berbahaya dan dapat menyebabkan penyakit (Jang et al., 2021)

*Tumor Necrosis Factor* (TNF-alfa) disintesis dalam CNS dan memiliki peran penting dalam memoderasi pertumbuhan, diferensiasi, dan aplikasi jalur glutamatergik, serotonergik, dan dopaminergik (Xiaoe et al., 2019). *Tumor Necrosis Factor–alpha* (TNF-α) memiliki peran penting dalam neurogenesis, kematian sel saraf, dan respon imun bawaan dan adaptif (Lee et al., 2017).

### 2.2.2 TNF- α dan Skizofrenia

Sebagian besar studi telah secara konsisten melaporkan peningkatan kadar TNF-α di antara penderita skizofrenia (Lv, Tan, Yan, Tian, Chen, Tan, Wang, de Yang, et al., 2015). Dalam kondisi patologis, astrosit dan terutama mikroglia melepaskan sejumlah besar TNF-α. Selain itu, pensinyalan TNF-α yang terganggu juga dapat menyebabkan perubahan perkembangan hipocampus dan disfungsi kognitif. Lebih dari efek seperti stressor pada sistem saraf pusat, termasuk perubahan, sumbu hipotalamus-hipofisisadrenokortikal, dan ekspresi faktor neurotropik yang diturunkan dari otak, sitokin ini telah terbukti juga memiliki efek stimulasi pada sistem katekolaminergik; Namun, efek penghambatan terdeteksi dengan TNF-α kronis (Inoubli et al., 2018).




Gambar 7-Hipotesis interaksi neuro-mikrogilia sebagai patofosiologi

Dari beberapa penelitian yang telah dilakukan, telah ditemukan beberapa teori mengenai pathogenesis penyakit skizofrenia, salah satu diantaranya yaitu keterlibatan sistem imun pada Skema 2.1 Hipotesis interaksi neuron-mikroglia sebagai patofisiologi Skizofrenia. Aktivator imunologi / inflamasi seperti interferon (IFN-γ) dan lipopolisakarida (LPS), yang disebabkan oleh berbagai peristiwa stres dan peristiwa kehidupan yang mengaktifkan mikroglia di sistem saraf pusat. Mikroglia yang teraktivasi melepaskan sitokin pro-inflamasi dan radikal bebas. Mediator ini diketahui menyebabkan neuronal degenerasi, kelainan *white-matter* dan penurunan neurogenesis. Interaksi neuron-mikroglia ini mungkin menjadi salah satu dari faktor penting dalam patofisiologi skizofrenia yang melibatkan interleukin dan TNF-α (Monji et al., 2009).

Skizofrenia merupakan penyakit kompleks yang melibatkan beberapa gen dari ringan sampai sedang, dan mempunyai faktor risiko nongenetik seperti faktor lingkungan dan psikologis, adapun faktor risiko genetik dari skizofrenia adalah sitokin, regulator reaksi inflamasi dan perkembangan otak. Sebuah penelitian tentang hubungan polimorfisme gen sitokin dengan skizofrenia, menghasilkan bahwa ada hubungan antara interaksi gen dengan penyebab penyakit skizofrenia. Pasien skizofrenia mengalami disregulasi sistem imun dan peningkatan agen proinflamasi berupa IL-1β, IL-2, IL-6, (TNF-α) (Miller et al., 2011).

#### 2.2.2.1. Kadar TNF-α Serum

Beberapa hasil uji tentang kadar TNF-α serum pada pasien skizofrenia dan kontrol sehat telah dilakukan sebelumnya. Nilai normal TNF-α 75 ±15 pg/ml (*Damas1989*, n.d.). Studi yang dilakukan oleh Luo Y, et al., didapatkan kadar TNF-α serum pasian skizofrenia yang baru pada saat masuk rumah sakit 12.15 ± 4.01 pg/ml sedangkan pada kontrol 2,24 ± 1,44 pg/ml (Y. Luo et al., 2019), . Kadar TNF-α serum pada skizofrenia 2,21 ± 0,33 pg/ml sedangkan pada kontrol 2,11 ±0,36 pg/ml (Zhu et al., 2020). Hasil studi yang berbeda oleh Lv M, et all memperlihatkan kadar TNF-α 10.1±2.0 pg/ml lebih rendah dibanding subjek kontrol 37,8±3,4 pg/ml (Lv, Tan, Yan, Tian, Chen, Tan, Wang, De Yang, et al., 2015), kadar TNF-α pasien skizofrenia 6.3 (4.0–10.9) pg/ml, sedangkan pada kontrol sehat 6.8 (4.0–14.1) pg/ml (Erbagcica et al., 2001). Studi oleh Lin, et all kadar TNF-α pada pasien skizofrenia *FEDN (first-episode drug-naïve)* 19 (9.86,34.33) pg/ml, pasien skiofrenia kronik 10.24 ± 2.14 pg/ml dan kontrol 1.98 (0.00,26.34) pg/ml (Lin et al., 2021). Studi oleh Kim mendapatkan rerata TNF – α 870,82 pg/ml pada pasien skizofrenia dan 577,51 pg/ml pada kontrol normal, serta pasien Skizofrenia setelah menjalani rawat inap kemudian diperiksa kembali saat pulang kadar TNF – α mengalami penurunan menjadi rerata 850,97 pg/ml (Y. K. Kim et al., 2009). Penelitian yang dilakukan di Indonesia khususnya di Rumah Sakit Khusus Daerah Dadi Sulawesi Selatan yang membandingkan kadar TNF-α serum pada pasien skizofrenia yang

menderita Covid-19 yakni 9.33 pg/ml dibandingkan dengan pasien skizofrenia tanpa covid-19 yakni 7,96 pg/ml (Tanra et al., 2021)

## 2.3 Omega-3

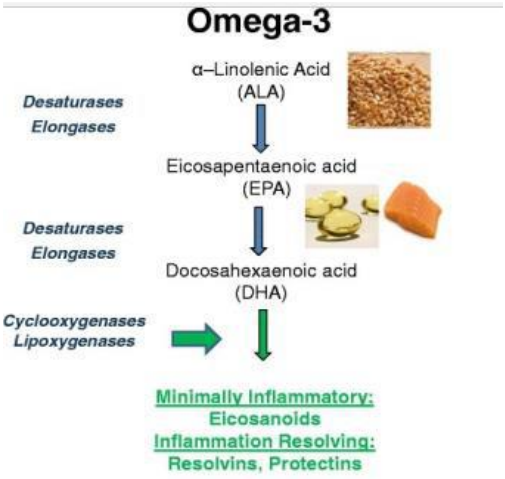
### 2.3.1 Definisi dan Metabolisme Omega-3

Omega-3 polyunsaturated fatty acid rantai panjang (Omega-3 LC-PUFAs) merupakan asam lemak tak jenuh ganda yang tidak dapat diproduksi sendiri oleh tubuh, namun penting untuk mempertahankan struktur dan fungsi dari beberapa sistem tubuh. Asam lemak tak jenuh memiliki molekul hydrogen yang lebih sedikit daripada asam lemak jenuh, dan memberikan lebih sedikit kalori, tapi lebih aktif dalam berbagai proses fisiologis termasuk dalam signaling cell, dan fungsi membran sel dan kontrol peradangan Secara biokimia, asam lemak omega-3 adalah keluarga dari asam lemak tak jenuh ganda yang memiliki ikatan rangkap akhir pada karbon ketiga dari akhir, atau terminal ikatan karbon (Velasco AB, Tan ZS. 2014). Dalam literatur ilmiah omega-3 bisa ditulis sebagai π-3, Ω-3 atau n-3. Tubuh manusia tidak dapat meghasilkan asam lemak omega-3 asam sendiri sehingga harus didapat dari makanan atau suplemen. Asam lemak omega-3 yang fungsinya penting pada manusia meliputi: asam linolenat atau α-linolenic acid (ALA), stearidonic acid (SDA) eicosapentaenoic acid (EPA), dan docosahexaenoic acid (DHA). Perubahan asam linolenat menjadi terhadap stearidonic acid dengan bantuan enzim seperti delta-6 desaturase. Jika fungsi enzim delta-6 desaturase tidak adekuat maka asam

omega-3 seperti SDA, EPA dan DHA harus disediakan dalam makanan. Asam linolenat (ALA) dapat dijumpai dalam konsentrasi tinggi pada biji rami, biji labu, minyak biji labu, krokot, minyak biji perilla, kenari dan minyak kenari, minyak bunga matahari, kedelai, dan minyak jagung. ALA hadir di beberapa minyak yang umum digunakan, termasuk minyak canola dan kedelai, dan beberapa sayuran hijau. Manusia tidak memiliki mesin enzimatik yang dibutuhkan untuk mensintesis asam lemak omega-3, mereka harus diperoleh dari makanan. Sumbernya adalah makanan yang kaya akan asam lemak omega-3, termasuk biji-bijian, buah segar dan sayuran, ikan, minyak zaitun, bawang putih, dan juga anggur. EPA dan DHA ditemukan pada ikan air dingin seperti salmon, makarel, halibut, sarden, tuna dan hering. (Sadock VA. 2004., Velasco AB, Tan ZS. 2014., Stahl SM. 2008).

Dalam beberapa penelitian tentang omega-3 dianjurkan dosis 1,3 gr /oral/hari dari E, dosis maksimum adalah 4,3 gr /hari, dan dosis rata-rata adalah 2,6 gr /hari. Pada kisaran dosis 1-4 gr / hari, cukup untuk mengobati defisiensi EPA+DHA pada pasien psikiatri. Badan administrasi Makanan dan obat-obatan di Amerika Serikat mempertimbangkan dosis omega-3 asam sampai 3 gr/hari umumnya dianggap aman. Potensi efek samping yang terkait dengan penggunaan asam lemak omega-3 termasuk gangguan gastrointestinal seperti: mual, diare, refluks gastoesofagus, mual, dan muntah. Pada studi telah diuji klinis secara double blind pada pasien remaja dan dewasa, efek samping utama dilaporkan setelah penggunaan asam

lemak omega-3 dalam waktu 8-12 minggu masalah yang ditemui sehubungan gastrointestinal, dan ternyata dianggap ringan dan tidak signifikan secara klinis. Untuk meminimalkan gangguan gastrointestinal terkait penggunaan asam lemak omega-3, pasien dianjurkan meminumnya setelah makan. (Scherr et al., 2016).




Gambar 8-Metabolic Pathway Asam pada Omega-3

### 2.3.2 Hubungan Omega-3 dan Skizofrenia

Hubungan antara skizofrenia dan asam lemak omega-3 telah menarik perhatian sejak akhir tahun 1980. Christensen et al., melaporkan bahwa dengan konsumsi tinggi makanan laut cenderung dikaitkan dengan perbaikan gejala dari skizofrenia. Menurut Peet et al.,, tahun 1995, penderita skizofrenia menunjukkan adanya penurunan secara signifikan kadar EPA dan / atau DHA dalam sel darah merah. Glen et al., tahun 1994 melaporkan bahwa pada pasien skizofrenia predominannya simtom negatif

menunjukkan tingkat EPA dan DHA yang lebih rendah pada sel darah merah (Velasco AB, Tan ZS. 2014).

Pada studi Glen et al., pada tahun 1994 melaporkan bahwa pada skizofrenia DGLA, EPA, AA, dan DHA hilang secara berlebihan dari membran sel, terutama posisi Sn2 dari fosfolipid. Hal ini mungkin disebabkan oleh satu atau lebih dari enzim A2 fosfolipase yang menghilangkan EFA dari posisi Sn2. Kemungkinan lain menurut Horrobin et al., tahun1998 adalah disebabkan oleh aksi berurutan dari fosfolipase C dan lipase DAG. Hal tersebut disebabkan oleh hiperaktif enzim fosfolipase C dan lipase DAG, mungkin merupakan akibat dari perubahan aktivitas reseptor neurotransmiter (Velasco AB, Tan ZS. 2014; Messamore & McNamara, 2016; Scherr et al., 2016).

Studi sampel post mortem telah menunjukkan bahwa pasien dengan skizofrenia sering memiliki tingkat EPA dan DHA yang rendah dalam sel otak mereka. Tingkat asam lemak dianggap penting untuk menjaga metabolisme sel-membran sel saraf yang benar. Bukti cukup kuat untuk mengarah pada 'hipotesis membran fosfolipid' skizofrenia. Berdasarkan temuan bahwa pada individu dengan skizofrenia atau gangguan psikotik terkait, kadar HUFA omega-3 dan omega-6 tertentu berkurang dibandingkan dengan sampel kontrol yang sehat, gagasan bahwa pemulihan sumber daya HUFA dapat digunakan sebagai pilihan pengobatan pada gangguan psikotik telah dikembangkan. dibahas secara luas. Sampai saat ini, ada 13 RCT yang tersedia mengenai peran

suplementasi asam lemak omega-3 dalam skizofrenia atau gangguan terkait. Untuk alasan etis dan klinis, sebagian besar percobaan menggunakan strategi tambahan, termasuk pasien yang telah menerima neuroleptik atau antipsikotik atipikal. Dua pengecualian adalah studi yang diterbitkan oleh Amminger dan Markulev, yang dianggap pasien berisiko tinggi untuk mengembangkan psikosis. Peet, et.al dan Emsley, et.al. merancang uji coba dengan omega-3 HUFA sebagai monoterapi, tetapi dalam kedua kasus, hampir semua pasien perlu diobati juga dengan obat antipsikotik selama masa percobaan. Hanya enam RCT melaporkan bahwa HUFA memiliki manfaat pada gejala positif atau negatif. Ukuran sampel dari semua studi yang ditinjau kecil, dan populasi yang diselidiki menderita tingkat heterogenitas yang cukup besar. Faktanya, tidak hanya pasien dengan diagnosis skizofrenia yang dimasukkan, tetapi juga subjek dengan gangguan skizoafektif, episode pertama psikosis dan skizofrenia resisten. Suplementasi omega-3 telah diberikan dalam dosis mulai dari 1-4 g/hari. Durasi uji coba telah dibatasi hingga 8-16 minggu di sebagian besar penelitian. Masalah utamanya adalah bahwa tidak ada kesimpulan yang dapat ditarik mengenai efek jangka menengah hingga panjang dari HUFA pada skizofrenia, menurut temuan dari empat meta-analisis yang tersedia pada topik ini (Bozzatello et al., 2016)

**Tabel 1.** ***Double-blind controlled trials of highly unsaturated fatty acids (HUFAs) as an add-on strategy***

| Study | Drug and Dose | Sample | Treatment Duration | Results |
|---|---|---|---|---|
| Peet et al., 2001 [17] | EPA or DHA 2 g/day | 45 patients | 12 weeks | ↓ psychotic symptoms measured with PANSS in the group treated with EPA |
| Peet et al., 2001 [17] | EPA 2 g/day | 30 patients | 12 weeks | ↓ positive symptoms measured with PANSS |
| Peet and Horrobin, 2002 [19] | E-EPA 1–4 g/day | 115 patients | 12 weeks | ↓ positive symptoms measured with PANSS, ↓ depressive symptoms |
| Jamilian et al., 2014 [20] | 1 g/day | 60 patients | 8 weeks | ↓ psychotic symptoms measured with PANSS |
| Fenton et al., 2001 [23] | ethyl-EPA 3 g/day | 87 patients | 16 weeks | no significant differences in positive, negative symptoms, mood or cognition |
| Berger et al., 2007 [24] | ethyl-EPA 2 g/day | 69 patients | 12 weeks | no efficacy on specific psychotic symptoms |
| Amminger et al., 2010 [15] | EPA 700 mg/day + DHA 480 mg/day | 76 individuals "UHR" | 12 weeks | ↓ progression in psychosis in young UHR patients |
| Pawelzcyk et al., 2016 [21] | EPA + DHA 2.2 g/day | 71 patients with FEP | 26 weeks | ↓ psychotic symptoms measured with PANSS ↓ depressive symptoms ↑ level of functioning |
| Bentsen et al., 2013 [22] | ethyl-EPA 2 g/day | 99 patients | 16 weeks | ↓ impairment of the course of psychosis |
| Emsley et al., 2014 [18] | EPA 2 g/day + DHA 1 g/day + α-LA 300 mg/day | 33 patients | 2 years | relapse prevention of psychotic symptoms |
| Emsley et al., 2002 [29] | ethyl-EPA 3 g/day | 40 patients | 12 weeks | ↓ positive symptoms and negative symptoms measured with PANSS |

Abbreviations: EPA = eicosapentaenoic acid; DHA = docosahexaenoic acid; ethyl-EPA = ethyl-eicosapentaenoic acid; α-LA = α-lipoic acid; UHR = ultra-high-risk; FEP = first episode of psychosis; ↓ = decrease of; ↑ = increase of.

Peet dan rekan melakukan uji coba terkontrol plasebo selama 12 minggu pada 30 pria dan 15 wanita yang menggunakan obat antipsikotik stabil yang masih menunjukkan gejala. Hanya 35 pasien yang menyelesaikan uji coba. Para penulis menemukan bahwa EPA lebih efektif dalam pengurangan gejala yang dinilai dengan Skala Sindrom Positif dan Negatif (PANSS) dibandingkan dengan DHA dan plasebo. Pada tahun yang sama, Peet dan rekan melakukan RCT kedua untuk menguji EPA (dosis: 2 g/hari) sebagai monoterapi untuk skizofrenia. Tiga puluh pasien yang tidak pernah menganggap agen antipsikotik dengan diagnosis skizofrenia baru-baru ini direkrut. Untuk alasan etis, obat antipsikotik diizinkan, sehingga

pada akhir penelitian, hanya dua pasien yang tetap tanpa pengobatan antipsikotik. Hasilnya menunjukkan bahwa pasien yang diobati dengan EPA, tetapi juga antipsikotik, meningkat lebih dari subjek yang diobati dengan plasebo dalam psikopatologi yang diukur dengan PANSS. Pada tahun 2002, Peet dan Horrobin diberikan etil-EPA untuk pasien dengan skizofrenia resisten selama 12 minggu. Seratus lima belas subjek, yang sudah dalam pengobatan dengan clozapine, olanzapine, risperidon, quetiapine atau neuroleptik, secara acak diberikan plasebo atau 1, 2 atau 4 g/hari kelompok etil-EPA selain antipsikotik. Penulis melaporkan peningkatan yang signifikan dari Nilai total PANSS dan Nilai subskala pada kelompok yang diobati dengan EPA 2 g/hari, tetapi ada juga efek besar plasebo pada pasien yang hanya menerima antipsikotik generasi baru atau tipikal. Sebaliknya, pada pasien yang menggunakan clozapine, ada sedikit respon plasebo, tetapi efek yang signifikan dari augmentasi dengan etil-EPA pada semua skala penilaian, PANSS, subskala PANSS dan Skala Penilaian Depresi Montgomery-Asberg (MADRS).

Baru-baru ini, Jamilian dan rekan membandingkan 1 g/hari omega-3 yang tidak ditentukan dengan plasebo pada 60 pasien dengan skizofrenia yang telah menggunakan obat antipsikotik standar. Omega-3 mengungguli plasebo secara signifikan, berdasarkan Nilai PANSS.

Temuan yang kurang menggembirakan dipresentasikan oleh Fenton dan rekan yang merancang studi 16 minggu untuk mengevaluasi kemanjuran etil-EPA (3 g/hari) vs plasebo pada 87 pasien dengan

skizofrenia atau gangguan skizoafektif dengan gejala sisa dalam pengobatan dengan antipsikotik konvensional. Hasilnya menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan dalam gejala positif atau negatif, suasana hati dan kognisi. Hasil serupa dilaporkan oleh Berger dan rekan, yang melakukan RCT termasuk 69 pasien dengan psikosis episode pertama yang dirawat selama 12 minggu dengan dosis fleksibel obat antipsikotik (risperidon, olanzapine atau quetiapine) ditambah etil-EPA (E-EPA) (2 g/hari) atau plasebo. Para penulis menyarankan bahwa E-EPA dapat mempercepat respon pengobatan dan memperbaiki tolerabilitas antipsikotik, tetapi mereka tetap skeptis tentang kemanjuran spesifik EPA pada psikosis awal.(Bozzatello et al., 2016)

### 2.3.3 Omega-3 Pada Fungsi Otak

Asam lemak omega-3 memiliki beberapa peran penting dalam fungsi otak. Sebagai komponen utama sel saraf membran fosfolipid, asam lemak omega-3 mengatur sifat membran seperti fluiditas, fleksibilitas, permeabilitas, dan modulasi membrane-bound proteins. Memiliki kontrol terhadap membran, omega-3 PUFAs juga mengatur kecepatan transduksi signal dengan mempengaruhi sintesis neurotransmitter, pelepasan, dan proses reuptake. DHA juga penting dalam neurogenesis dan sintesis fosfolipid. Selanjutnya, asam lemak omega-3 sebagai prekursor untuk hormon yang disebut eicosanoids.

Eicosanoids dapat diperoleh dari omega-6 dan omega-3 PUFAs, asam lemak omega-6 berfungsi sebagai pro-inflamasi, sementara asam lemak omega-3 memiliki efek anti inflamasi. Sebagai agen anti inflamasi, eicosanoids ini memiliki efek pada vaskular, termasuk peningkatan darah aliran, peningkatan kadar antioksidan, penurunan tingkat peroksida, dan penurunan kerusakan iskemik. Peran protektif asam lemak omega-3 melawan penuaan otak dapat dibagi menjadi dua kategori yaitu: neural dan serebrovaskular (Velasco AB, Tan ZS. 2014).

## A. Mekanisme Neural

Konsumsi asam lemak omega-3 dilibatkan mencegah jalur neurodegeneratif di otak melalui berbagai perannya termasuk neurogenesis, regulasi neurotransmisi, reduksi produksi amiloid-β, dan peningkatan kadar dari brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Velasco AB, Tan ZS. 2014).

- **Neurogenesis**

  Karena kandungan DHA yang tinggi pada membran saraf, omega-3 memberikan kontrol terhadap produksi baru neuron, atau neurogenesis. Studi Ikemoto, et.al pada tahun 2000, pada hewan model telah menunjukkan bahwa konsumsi omega-3 PUFAs mengarah ke pertumbuhan saraf hipocampal meningkat. Penelitian lain telah mengamati penurunan berarti ukuran sel tubuh neuron di

hipokampus, hipotalamus, dan parietal korteks. Selanjutnya, DHA telah terlibat dalam meningkatkan diferensiasi stem sel saraf melalui regulasi sintesis phosphatidylserine, yang berperan penting dalam apoptosis. Sebagai ligan untuk peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR), sebagai faktor transkripsi sel, asam lemak omega-3 mengatur transkripsi gen yang terkait dengan proliferasi stem sel punc. DHA juga merupakan ligan terhadap retinoic X receptor (RXR). RXR dan reseptornya, retinoic acid receptor (RAR) sangat diekspresikan dalam hippokampus. Jalur signal RAR-RXR menyebabkan beberapa efek termasuk perubahan plastisitas sinaptik, penyatuan membran, transduksi signal, pembentukan saluran ion, dan neurogenesis (Velasco AB, Tan ZS. 2014).

- **Neurotransmisi**

Asam lemak omega-3 PUFAs terlibat dalam menjaga keseimbangan sistem neurotransmitter di otak. Beberapa Penelitian berbasis hewan telah mengkonfirmasi bahwa kekurangan asam lemak omega-3 selama perkembangan mengakibatkan gangguan transmisi dopaminergik, serotonergik, dan kolinergik. Efek omega-3. PUFAs adalah pleiotropik, mengakibatkan perubahan dalam sintesis neurotransmitter, pelepasan, dan reuptake (Velasco AB, Tan ZS. 2014).

- **Efek omega-3 pada sistem dopamin**

Penelitian selama dekade terakhir telah menunjukkan bahwa perubahan asam lemak omega-3 secara kuantitatif dalam tubuh mempengaruhi perubahan kuantitatif dalam konsentrasi dopamin dan jumlah reseptor dopamin (D2) diotak, efeknya berbeda antara jaras dopamin di mesokorteks dan jaras dopamin di mesolimbik, dan secara kinetik dopamin dipengaruhi oleh perubahan jumlah asam lemak omega-3 dan aktivitas dopaminergik diamati pada skizofrenia. Asam lemak omega-3 tidak mempengaruhi jumlah reseptor D1 (Velasco AB, Tan ZS., 2014; Ohara, 2007).

Pada percobaan hewan tikus yang dilakukan oleh Zimmer et al., pada tahun 2000, bahwa dengan diet yang kurang asam lemak omega-3 pada lobus frontal tikus dijumpai menyebabkan penurunan asam lemak omega-3, jumlah dopamin pada presinaptik berkurang dan metabolisme basal dopamin meningkat. Beberapa mekanisme yang mungkin dapat menjelaskan penurunan jumlah dopamin telah dinyatakan oleh Zimmer et al., salah satunya adalah, adanya perubahan metabolisme dan siklus yang terjadi. Sesuai dengan studi Yoshida et al., pada tahun 1997, perubahan morfologis pada enzim setelah kekurangan asam lemak omega-3 dapat menyebabkan perubahan pada proses recovery pada vesikula setelah pelepasan dopamin. Kedua adalah kemungkinan perubahan fisiologis karakteristik membran neuronal. Asupan makanan asam lemak omega-3 yang menurun menyebabkan perubahan pada lapisan

ganda membran sel fosfolipid, sehingga terjadi penurunan fluiditas membran sinaptik. Hal ini mengakibatkan viskositas membran dopamin. (Ohara, 2007).

Perubahan pada konsentrasi dopamin dan reseptor D2 dapat terjadi, dimana defisiensi asam lemak omega-3 memberikan efek berlawanan dari dopamin pada frontal dan limbik sistem, dapat dihipotesiskan sebagai berikut: dopamin dan reseptor D2 menurun pada lobus frontal akibat defisiensi asam lemak omega-3. Hal ini menyebabkan pengurangan pada penekanan inti kaudatus lobus frontal, dan konsentrasi dopamin di kaudatus nukleus meningkat. Presinaptik membran merespon peningkatan konsentrasi dopamin ini, dan meningkatkan density reseptor D2 (Ohara, 2007). Selanjutnya pada studi yang dilakukan Zimmer et al., pada tahun 2002, dengan melakukan pemeriksaan in situ hybridization, menunjukkan bahwa ekspresi mRNA reseptor D2 adalah 32% lebih rendah pada lobus frontal dan 19% lebih tinggi pada nukleus kaudatus pada kelompok kekurangan asam lemak omega-3 dibanding kelompok kontrol. Ini menunjukkan aktivasi jaras dopaminergik di mesolimbik dan inaktivasi lebih lanjut dari jaras dopaminergik di mesokortikal pada kelompok kekurangan asam lemak omega-3. Hasil ini menunjukkan bahwa perubahan kandungan lemak dalam asupan makanan tidak hanya mempengaruhi komposisi lemak pada sel serebral (Ohara, 2007).

Pada skizofrenia, disfungsi fosfolipase A2 dan enzim lainnya yang disebabkan oleh penurunan polyunsaturated fatty acids secara berlebihan dari posisi Sn2 pada membran sel fosfolipid dan penurunan konsentrasi polyunsaturated fatty acids dalam tubuh dan otak. Dengan penurunan konsentrasi asam lemak omega-3, jumlah dopamin, konsentrasi dopamin, dan Jumlah reseptor D2 menurun pada presinaptik prefrontal. Penurunan fungsi dopamin sistem pada prefrontal menyebabkan simtom negatif dan gangguan kognitif. Demikian juga penekanan dopamin pada subkortikal karena adanya penurunan pada prefrontal, sehingga konsentrasi dopamin dan jumlah reseptor D2 dalam tubuh meningkat. Peningkatan aktivitas dopamin pada subkortikal dan limbik sistem menimbulkan simtom positif (Ohara, 2007).

- **Pengurangan Produksi Amyloid-β**

Amyloid-β adalah peptida yang berasal dari amyloid precursor protein (APP) dan membentuk plak amiloid. yang merupakan penanda penyakit Alzheimer di otak dan diyakini sebagai pelaku utama dalam memulai rangsangan patologis penyakit ini. DHA mengurangi amyloid-β melalui beberapa mekanisme. Studi telah menunjukkan bahwa suplemen DHA pada tikus transgenik APPLE Tg2576 menghasilkan pengurangan dosis yang bergantung pada amyloid total pada hippocampal dan parietal korteks, amyloid-β

pathology dan kerusakan saraf yang terkait dengan amyloid-β plaques. Pada studi Green et al., tahun 2007, melaporkan bahwa suplementasi DHA mengurangi amyloid-β dan tau pathology pada tikus yang mengangkut tiga transgen mutan (App, Ps1, Tau) terkait dengan patologi penyakit Alzheimer (Velasco AB, Tan ZS., 2014).

- **Meningkatkan Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)**

  Brain-derived neurotrophic factor mendukung kelangsungan hidup neuron dan mendorong pertumbuhan dan diferensiasi neuron baru. BDNF merupakan neurotropin yang banyak dijumpai pada hipokampus dan korteks serebral dan memegang peran penting dalam mekanisme plastisitas neuron. Pada studi Cole et al., tahun 2010, DHA meningkatkan tingkat BDNF otak yang memiliki peran protektif terhadap produksi amiloid-β (Velasco AB, Tan ZS. 2014).

## B. Mekanisme Vaskular

Peradangan sistemik kronis telah dikaitkan dengan gangguan kognitif. Peradangan ini merangsang produksi sitokin inflamasi, seperti interleukin 1β (IL-1β), IL-6, dan IL-18 yang mengganggu neurogenesis dan kerusakan neuron yang ada. Sebuah studi meta analisis yang dilakukan oleh Potvin et al., pada tahun 2008 dari 62 studi pada 2298 orang dengan skizofrenia dan 1858 kontrol melaporkan adanya ketidak seimbangan sitokin pada skizofrenia. Pada studi yang dilakukan oleh Monji et al., tahun

2009, melaporkan bahwa IL-1b, IL-6, dan perubahan pada growth factor beta (TGF-b) meningkat secara signifikan yang merupakan biomarker pada pasien episode pertama dan pasien yang kambuh pada fase akut. Meisenzahl et al., pada tahun 2001 melaporkan bahwa terdapat hubungan antara hilangnya volume otak dan peningkatan produksi penanda imunologi, seperti IL-1. Demikian pula Garver et al., pada tahun 2003 melaporkan bahwa terdapat perubahan morfologis volume otak dan peningkatan kadar IL-6 di Cerebrospinal fluid (CSF) pada skizofrenia (Velasco AB, Tan ZS. 2014).

Asam lemak omega-3 meningkatkan kesehatan serebrovaskular melalui efek anti inflamasi yang dimediasi melalui turunannya yaitu eicosanoid. Konsumsi dari diet dengan rasio omega-3 dan omega-6 yang lebih tinggi telah dikaitkan dengan hasil yang bermanfaat termasuk penurunan trombosis, penurunan tekanan darah, dan menurunkan kadar trigliserida serum. Peradangan sistemik kronis telah dikaitkan dengan gangguan kognitif. Ini merangsang produksi sitokin inflamasi, seperti IL-1β, IL-6, dan IL-18, yang mengganggu neurogenesis dan kerusakan neuron yang ada. Konsumsi asam lemak omega-6 meningkatkan produksi eicosanoids yang merupakan pro-inflamasi yang sangat kuat. Asam lemak omega-3 mengurangi peradangan melalui kompetisi dengan asam lemak omega-6 dalam penggabungan fosfolipid di otak dan akses terhadap enzim cyclooxygenase dan lipoxygenase yang dibutuhkan untuk sintesis produk eicosanoid yang kurang kuat. Kehadiran EPA meningkatkan sintesis secara

signifikan eicosanoid yang kurang kuat. Penelitian terbaru juga menyarankan agar DHA menghambat gen pro-inflamasi di otak melalui aktivitas antioksidan. Studi pada model hewan menunjukkan bahwa DHA melindungi melawan kerusakan peroksidatif radikal bebas lipid dan protein di otak (Velasco AB, Tan ZS. 2014).

## 2.4 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

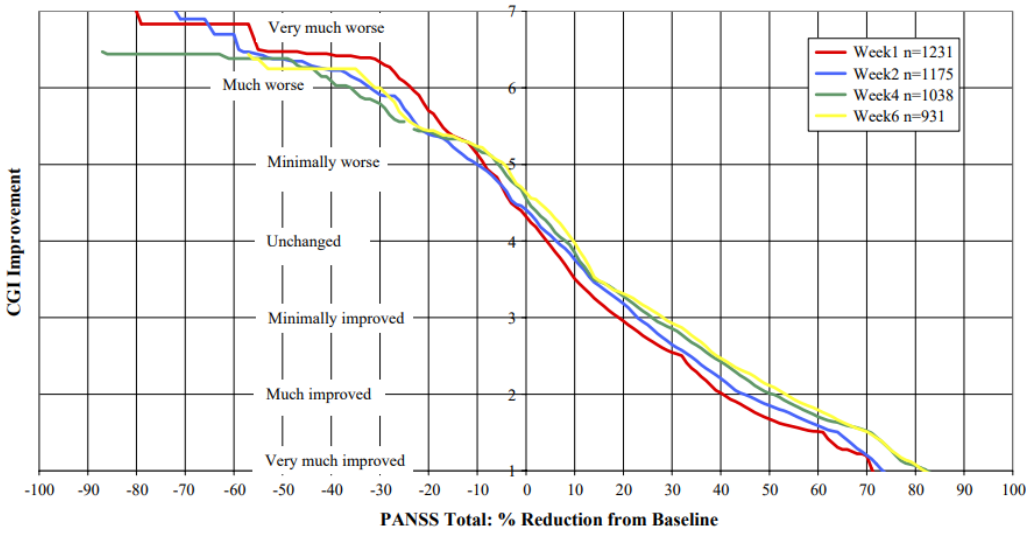
Skala penilaian terhadap gejala positif dan gejala negatif pada skizofrenia yang dikembangkan bermula dari ditemukannya heterogenitas hasil-hasil penelitian yang tidak konsisten, yang diduga akibat metode pengukuran yang kurang dapat di percaya. Berbagai instrumen dan kuesioner dikembangkan untuk mengukur kedua jenis kelompok gejala tersebut antara lain: *The Scale for Assesment of Negative Symptom* (SANS) *The Negative Symptom Rating Scale* (NSRS), dan *positive and Negative Symptom Scale* (PANSS) (Kusumawardhani, 1994). PANSS dibuat oleh Stanley Kay, Lewis Opler, dan Abraham Fizsbein pada tahun 1987 yang diambil dari dua instrumen terdahulu yaitu *Brief Psychiatric Rating Scale* dan *Psychopathology Rating scale*. Uji reliabilitas interrater dan test-retest telah dilakukan oleh Kay dan Opler pada tahun 1987 dengan hasil yang tinggi (Kay et al., 1967). Untuk dapat digunakan di Indonesia, telah dilakukan uji reliabilitas, validitas, dan sensitivitas oleh A. Kusumawardhani dan tim FKUI pada tahun 1994. Reliabilitas internal di uji dengan rumus koefisien alfa dari Cronbach terhadap 140 pasien

skizofrenia. Hasil terjemahan PANSS ke dalam bahasa Indonesia sesuai dengan PANSS asli yang berbahasa Inggris (Kusumawardhani, 1994).

PANSS terdiri dari 30 item yang masing-masing item dinilai dalam 7 skala poin. Tujuh item dikelompokkan ke dalam gejala positif, tujuh item untuk gejala negatif, enam belas item untuk menilai psikopatologi umum, Masing- masing item dinilai sebagai berikut: 1 = tidak ada, 2 = minimal, 3 = ringan, 4 = sedang, 5 = agak berat, 6 = berat, 7 = sangat berat. Setelah dilakukan penilaian untuk masing-masing item, maka akan didapatkan nilai akumulasi yang diinterpretasi sebagai berikut: sakit ringan = 58, sakit sedang = 75, terlihat nyata sakit = 95, sakit berat = 116, dan sakit sangat berat = 147 (Leucht et al., 2005a).

Untuk menentukan perbaikan klinis atau keberhasilan suatu terapi dapat diukur saat sebelum terapi dan sesudah terapi. Presentase perubahan total Nilai PANSS yang mengindikasikan perbaikan klinis yang dihubungkan dengan skala *CGI (Clinical Global Impressions)* adalah perbaikan minimal jika penurunan nilai ± 19-28%, banyak perbaikan jika terjadi penurunan nilai ± 40-53% dan sangat banyak perbaikan jika terjadi penurunan nilai ± 71-82%, seperti yang terlihat pada gambaran grafik 1 (Leucht et al., 2005b)

**Grafik 1-Hubungan skala CGI dengan Persentasi Penurunan Nilai PANSS**




- Perbaikan minimal jika didapatkan penurunan nilai ± 19-28%,
- Perbaikan sedang jika didapatkan penurunan nilai + 29- 40%,
- Banyak perbaikan jika terjadi penurunan nilai ± 40-53%,
- Sangat banyak perbaikan jika terjadi penurunan nilai >53%

Ketika peneliti menghitung persentase pengurangan skor PANSS dari baseline, mereka harus ingat untuk mengurangkan skor minimal 30 untuk PANSS terlebih dahulu. Karena PANSS dinilai dalam skala 1–7, skor minimalnya (tanpa gejala) masing-masing adalah 30, bukan 0. Jika skor minimal tidak dikurangi, maka persentase penurunan skor akan salah. Misalnya, pengurangan skor PANSS dari 120 menjadi 60 bukanlah pengurangan 50% melainkan pengurangan 67% (yaitu, 120 – 30 = 90 dan 60 – 30 = 30, jadi perubahan dari 90 menjadi 30 adalah 67 % pengurangan). Jika hasil dihitung tanpa mengurangkan skor minimum, efek obat akan diremehkan (Leucht, 2014).

## 2.5 Indeks Massa Tubuh

Berdasarkan rilis Kementerian Kesehatan, masyarakat Indonesia memiliki ambang batas indeks massa tubuh normal pada kisaran 18,5-25 kg/$m^2$. Seseorang akan disebut mengalami obesitas ringan apabila mempunyai IMT pada kisaran 25,1—27kg/$m^2$ dan obesitas berat ketika memiliki IMT di atas angka 27 kg/$m^2$ (Kemenkes RI).

Sejumlah penelitian telah melaporkan bahwa pasien dengan skizofrenia memiliki indeks massa tubuh (BMI) yang lebih tinggi daripada populasi umum. Faktor yang berkontribusi terhadap prevalensi obesitas yang lebih tinggi dan BMI yang lebih tinggi termasuk penggunaan obat antipsikotik, kebiasaan diet yang buruk, dan kurangnya latihan fisik pada pasien dengan skizofrenia. Sudah diketahui bahwa pasien dengan skizofrenia memiliki kebiasaan makan yang buruk; mereka cenderung perokok dan sering kelebihan berat badan atau obesitas. McCreadie menetapkan bahwa pasien dengan skizofrenia diperkirakan memiliki peningkatan risiko selama 10 tahun ke depan baik penyakit jantung koroner maupun stroke. Studi populasi telah menetapkan bahwa peningkatan BMI dikaitkan dengan peningkatan prevalensi diabetes mellitus, hipertensi, dan dislipidemia. Jadi, asosiasi obesitas dan komorbiditas medis (Subramaniam et al., 2014).