

**NASKAH UJIAN AKHIR
NATIONAL BOARD EXAMINATION
Kamis, 25 April 2024**

TESIS

**PENGARUH PEMBERIAN TERAPI ADJUVAN
MELATONIN TERHADAP KADAR IL-1 β SERUM DAN PERBAIKAN
GEJALA KLINIS PADA PASIEN SKIZOFRENIA YANG
MENDAPATKAN TERAPI RISPERIDONE**

Disusun dan Diajukan oleh

dr. Ottorian Palinggi

C065192004



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
KEDOKTERAN JIWA
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

**PENGARUH PEMBERIAN TERAPI ADJUVAN
MELATONIN TERHADAP KADAR IL-1 β SERUM DAN PERBAIKAN
GEJALA KLINIS PADA PASIEN SKIZOFRENIA YANG
MENDAPATKAN TERAPI RISPERIDONE**

KARYA AKHIR

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis

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

Disusun dan Diajukan oleh

OTTORIAN PALINGGI

Kepada

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

2024

LEMBAR PENGESAHAN

PENGARUH PEMBERIAN TERAPI ADJUVAN MELATONIN TERHADAP KADAR IL-1 β SERUM DAN PERBAIKAN GEJALA KLINIS PADA PASIEN SKIZOFRENIA YANG MENDAPATKAN TERAPI RISPERIDONE

Effect of Melatonin Adjuvant Therapy on Serum Il-1 β Levels and Improvement of Clinical Symptoms in Schizophrenia Patients Receiving Risperidone

Disusun dan Diajukan oleh:

OTTORIAN PALINGGI

C065192004

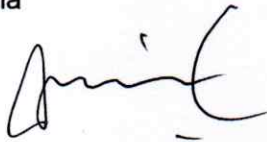
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal **23 Januari 2024**

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama

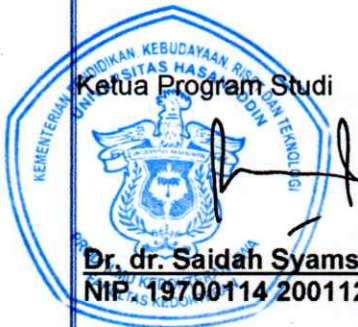


Prof. dr. A. Jayalangkara Tanra, Ph.D, Sp.KJ (K)
NIP. 19550221 198702 1 001

Pembimbing Pendamping



Dr. dr. Sonny Teddy Lisal, Sp.KJ
NIP. 19670616 199503 1001



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. Ottorian Palinggi
NIM : C065192004
Program Studi : Spesialis Kedokteran Jiwa

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis yang saya susun yang berjudul “ **Pengaruh Pemberian Terapi Adjuvan Melatonin Terhadap Kadar IL-1 β Serum Dan Perbaikan Gejala Klinis 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, 23 Januari 2024

Yang menyatakan,



Ottorian Palinggi

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 Melatonin Terhadap Kadar IL-1 β Serum Dan Perbaikan Gejala Klinis 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 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, **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 Tanra, Ph.D, Sp.KJ(K)**, sebagai pembimbing utama, **Dr. dr. Sonny T Lisal, Sp.KJ**, sebagai pembimbing anggota dan **Dr. dr. Arifin Seweng, 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. dr. Yuyun Widaningsih, M. Kes, Sp. PK (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 (**Alm**) **Anthon Palinggi** dan ibunda (**Alm**) **Adriana Baturante** atas kasih sayang, nasihat, dukungan, dan terutama doa tak kenal lelah yang senantiasa diberikan sehingga bisa melewati masa pendidikan ini. Kepada saudara-saudara tercinta **Amelia Palinggi, Arief B. Palinggi, Desi Allokaraeng, Bertati Palinggi, Idatha Palinggi, Medi Talli'** atas kasih sayang, pendampingan, doa dan motivasi yang diberikan. Kepada orang tua angkat ayahanda **Tadius Talli'** dan ibunda **Christina Sedan** yang senantiasa memberikan dukungan dan doa selama penulis menjalani

pendidikan.

11. Teman-teman seangkatan, **dr. Aphin Dili, dr. Dewi Nofianti, dr. Najat Rany Kasir** dan **dr. A. Riasti Ica Ardila** 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, 23 Januari 2024

Ottorian Palinggi

ABSTRAK

Ottorian Palinggi. Pengaruh Adjuvan Melatonin Terhadap Kadar Interleukin 1 β (IL-1 β) Serum Dan Perbaikan Gejala Klinis Pasien Skizofrenia Yang Mendapatkan Terapi Risperidone. (dibimbing oleh A. Jayalangkara Tanra, Sonny T. Lisal, Arifin Seweng).

Latar Belakang: Skizofrenia merupakan gangguan mental yang kompleks dengan berbagai gejala yang menyebabkan disabilitas tinggi dalam kehidupan. Skizofrenia ditandai oleh gen risiko yang meningkatkan peradangan dan oleh faktor stres lingkungan dan perubahan sistem kekebalan tubuh. Ada peningkatan bukti infamasi memegang peranan dalam etiologi dan patofisiologi gejala skizofrenia melalui peningkatan kadar IL-1 β . Pengobatan saat ini seringkali kurang optimal, dari hasil penelitian memperlihatkan pemulihan yang masih rendah pada pasien skizofrenia. Melatonin bersifat menghambat sitokin proinflamasi dan uji klinis masih sangat terbatas tentang peran melatonin terhadap pasien skizofrenia.

Tujuan: Mengetahui pengaruh terapi adjuvan melatonin terhadap perbaikan gejala klinis dan kadar IL-1 β pada pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi risperidone

Metode: Penelitian eksperimental dengan mengukur pra dan pasca tes dengan pemilihan kelompok acak dengan metode single blind. Jumlah subjek 44 yang dibagi ke dalam kelompok perlakuan 22 subjek yang mendapatkan terapi Risperidon 4-6 mg/hari ditambah terapi adjuvant selama 8 minggu dan kelompok kontrol 22 subjek yang hanya mendapat terapi Risperidone 4-6 mg/hari. Untuk menilai gejala klinis digunakan skala PANSS dan dilakukan pengukuran kadar IL-1 β serum pada minggu awal (baseline) dan minggu 8. Dilakukan uji chi-square, T-berpasangan, wilcoxon, mann-withney dan uji korelasi spearman untuk melihat kebermaknaan.

Hasil: Terdapat perbaikan gejala klinis yang signifikan pada pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi risperidone dan terapi adjuvan melatonin maupun yang hanya mendapatkan risperidone pada minggu 8 terapi. Hasil yang lebih baik terjadi pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol setelah dilakukan intervensi, dimana pada kelompok perlakuan total skor PANSS mengalami penurunan sebesar 62,31% (perbaikan sangat banyak), sedangkan pada kelompok kontrol total skor PANSS mengalami penurunan sebesar 45,56% (perbaikan banyak). Terdapat penurunan kadar IL-1 β serum kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol setelah minggu 8 terapi, dan terdapat perbedaan signifikan penurunan kadar IL-1 β serum pada kedua kelompok. Terdapat korelasi yang tidak bermakna secara statistik antara perubahan gejala klinis dengan perubahan kadar IL-1 β serum pada kedua kelompok, tetapi secara klinis terdapat perbaikan gejala klinis diikuti dengan penurunan kadar IL-1 β serum.

Kesimpulan: Terapi adjuvan melatonin selama 8 minggu mampu memperbaiki gejala klinis yang lebih baik dibandingkan dengan hanya terapi risperidone dan terdapat perbedaan signifikan dalam penurunan kadar IL-1 β serum antara dua kelompok.

Kata kunci: Skizofrenia, Risperidone, melatonin, PANSS, IL-1 β

ABSTRACT

Ottorian Palinggi. Effect of Adjuvant Melatonin on Serum Interleukin 1 β (IL-1 β) Levels and Clinical Symptom Improvement in Schizophrenia Patients Receiving Risperidone Therapy. (Supervised by A. Jayalangkara Tanra, Sonny T. Lisal, Arifin Seweng)

Background: Schizophrenia is a complex mental disorder characterized by various symptoms that lead to high disability in life. It is marked by genetic risk factors that increase inflammation and by environmental stressors, impacting the immune system. There is mounting evidence indicating the role of inflammation in the etiology and pathophysiology of schizophrenia symptoms through the elevation of IL-1 β levels. Current treatments often fall short of being optimal, as research outcomes demonstrate a still-low recovery rate among schizophrenia patients. Melatonin possesses inhibitory properties on proinflammatory cytokines, yet clinical studies on the role of melatonin in schizophrenia patients remain significantly limited.

Objective: To determine the impact of adjuvant melatonin therapy on Serum Interleukin 1 β (IL-1 β) Levels and Clinical Symptom Improvement in Schizophrenia Patients Receiving Risperidone Therapy.

Method: An experimental study involving pre- and post-tests was conducted with the selection of random groups using a single-blind method. A total of 44 subjects were divided into a treatment group comprising 22 subjects receiving Risperidone therapy at 4-6 mg/day in addition to adjuvant melatonin therapy for 8 weeks, and a control group of 22 subjects receiving only Risperidone therapy at 4-6 mg/day. The PANSS scale was used to assess clinical symptoms, and serum IL-1 β levels were measured at the initial week (baseline) and week 8. Chi-square test, paired T-test, Wilcoxon test, Mann-Whitney test, and Spearman correlation test were conducted to determine significance.

Results: There was a significant improvement in clinical symptoms in schizophrenia patients receiving risperidone therapy and adjuvant melatonin therapy compared to those receiving risperidone alone by the 8th week of treatment. Better outcomes occurred in the treatment group compared to the control group after the intervention, where the treatment group showed a total PANSS score reduction of 62.31% (very much improved), while the control group exhibited a reduction of 45.56% (much improved). Both the treatment and control groups showed a decrease in serum IL-1 β levels after 8 weeks of therapy, with a significant difference in the reduction of serum IL-1 β levels between the two groups. There was a statistically insignificant correlation between changes in clinical symptoms and changes in serum IL-1 β levels in both groups, but clinically, improvement in clinical symptoms was followed by a decrease in serum IL-1 β levels.

Conclusion: Adjuvant melatonin therapy for 8 weeks demonstrated a greater improvement in clinical symptoms compared to solely receiving risperidone therapy, and there was a significant difference observed in the reduction of serum IL-1 β levels between the two groups.

Keywords : Schizophrenia , Risperidone, Melatonin , PANSS, IL-1 β .

DAFTAR ISI

Halaman Judul	
Lembar Pengesahan.....	i
Pernyataan Keaslian Karya Akhir.....	ii
Kata Pengantar.....	iii
Abstrak.....	vii
Abstract.....	viii
Daftar Isi	ix
Daftar Tabel	xi
Daftar Gambar	xii
Daftar Skema.....	xii
Daftar Lampiran.....	xiv
Daftar Singkatan.....	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Hipotesis Penelitian	6
1.5 Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Skizofrenia	7
2.1.1 Definisi Skizofrenia	7
2.1.2 Epidemiologi	8
2.1.3 Etiologi.....	9
2.1.4 Aspek Neurobiologi Skizofrenia	11
2.1.4.1 Hipotesis Dopaminergik	11
2.1.4.2 Hipotesis Glutamatergik	12
2.1.4.3 Hipotesis Serotonergik	16
2.1.4.4 Hipotesis GABAergik	18
2.1.4.5 Hipotesis Reseptor Nikotik	19
2.1.4.6 Peran Neuronflamasi dan Stress Oksidatif dalam Patomekanisme Skizofrenia	20
2.1.5 Gejala Klinis & Diagnosa Skizofrenia	31
2.1.6 Penatalaksanaan Skizofrenia	36
2.2 Risperidone	40
2.2.1 Farmakokinetik & Farmakodinamika Risperidone ..	40
2.2.2 Dosis	42
2.2.3 Indikasi dan Kontraindikasi	43
2.2.4 Efek Samping	43
2.3 Peran Sitokin pada Skizofrenia	44
2.3.1 Dampak Neuroinflamasi Pada Neurotransmitter Skizofrenia	50
2.4 Interleukin 1 Beta (IL-1 β)	54

2.4.1 Interleukin 1 Beta dan Skizofrenia	55
2.5 Melatonin	57
2.5.1 Biokimia dan Fungsi	57
2.5.2 Melatonin dan Sistem Saraf Pusat	61
2.5.3 Peran Melatonin pada Skizofrenia.....	62
2.5.4 Efek melatonin terhadap IL-1 β	64
2.6 The Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS)	66
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP	69
3.1 Kerangka Teori	69
3.2 Kerangka Konsep	70
BAB IV METODE PENELITIAN	71
4.1 Desain Penelitian	71
4.2 Waktu dan Tempat Penelitian	71
4.2.1 Waktu Penelitian	71
4.2.2 Tempat Penelitian	71
4.3 Populasi dan Subjek Penelitian	71
4.3.1 Populasi Penelitian	71
4.3.2 Subjek Penelitian	71
4.3.3 Perkiraan Besar Sampel	72
4.3.4 Cara Pengambilan Subjek	73
4.4 Kriteria Seleksi	73
4.5 Jenis Data dan Instrumen Penelitian	74
4.6 Manajemen Penelitian	74
4.6.1 Pengumpulan Data	74
4.6.2 Teknik Pengolahan Data	77
4.7 Izin Penelitian dan Kelaikan Etik	78
4.8 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	78
4.9 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	79
4.10 Alur Penelitian	83
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	84
5.1 Hasil Penelitian	84
5.1.1 Karakteristik Subyek Penelitian	84
5.1.2 Pengukuran nilai PANSS dan Kadar IL-1 β Serum Baseline Pada Kelompok Perlakuan dan Kontrol ..	85
5.1.3 Perbandingan Nilai PANSS pada Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol	86
5.1.4 Perbandingan Perubahan Kadar IL-1 β Serum pada Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol	91
5.1.5 Korelasi Kadar IL-1 β dan Nilai PANSS pada Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol	94
5.2 Pembahasan	96
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	113
6.1 Kesimpulan	113
6.2 Saran	114
DAFTAR PUSTAKA	115
LAMPIRAN	126

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Hubungan antara sitokin dan gejala klinis pasien skizofrenia.....	48
Tabel 4.1	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	79
Tabel 5.1	Karakteristik Subyek Penelitian.....	84
Tabel 5.2	Pengukuran nilai PANSS dan kadar IL-1 β serum.....	85
Tabel 5.3	Perbandingan nilai PANSS.....	87
Tabel 5.4	Perbedaan perubahan nilai PANSS.....	88
Tabel 5.5	Perbaikan gejala klinis berdasarkan persentasi penurunan nilai PANSS.....	90
Tabel 5.6	Perubahan Kadar IL-1 β Serum.....	92
Tabel 5.7	Perbandingan Perubahan Kadar IL-1 β	93
Tabel 5.8	Korelasi kadar IL-1 β serum dan nilai PANSS.....	94

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Hubungan timbal balik antara sinapsis glutamatergik dan akson dopaminergic	14
Gambar 2.2	Mekanisme terjadinya psikosis yang dimediasi sistem imun.....	23
Gambar 2.3	Aktivasi Mikroglia	24
Gambar 2.4	Model Kerentanan stress dan inflamasi pada skizofrenia	25
Gambar 2.5	Jalur kynurenine dan sitokin pro-inflamasi.....	27
Gambar 2.6	Representasi skematis dari mekanisme interaksi antara Inflamasi dan stres oksidatif.....	30
Gambar 2.7	Interaksi antara peradangan saraf, jalur glutamat, jalur dopamine.....	30
Gambar 2.8	Skema “the microglial hypothesis of schizophrenia	46
Gambar 2.9	Neuroinflammatory mechanism.....	52
Gambar 2.10	Struktur Melatonin.....	58
Gambar 2.11	Melatonin synthesis	60
Gambar 2.12	Representasi efek perlindungan melatonin.....	66
Gambar 5.1	Grafik perbandingan gejala klinis.....	91
Gambar 5.2	Grafik perbandingan penurunan IL-1 β	92
Gambar 5.3	Grafik korelasi Antara Nilai PANSS dengan IL-1 β pada Kelompok Perlakuan.....	95
Gambar 5.4	Grafik korelasi Antara Nilai PANSS dengan IL-1 β pada Kelompok Kontrol.....	96

DAFTAR SKEMA

Skema 3.1	Kerangka Teori	69
Skema 3.2	Kerangka Konsep.....	70
Skema 4.1	Alur Penelitian.....	83

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Formulir <i>Informed Consent</i>	126
Lampiran 2	PANSS.....	127
Lampiran 3	Persetujuan Etik penelitian.....	129
Lampiran 4	Izin Melakukan penelitian.....	130
Lampiran 5	Izin Melakukan Penelitian RSKD Dadi.....	131
Lampiran 6	Izin Penelitian Laboratorium Mikrobiologi FK Unhas...	132
Lampiran 7	Dokumentasi Penelitian.....	133

DAFTAR SINGKATAN

WHO	World Health Organization
Riskesdas	Riset Kesehatan Dasar
RI	Republik Indonesia
SGA	Second Generation Antipsychotic
CBT	Cognitive Behaviour Therapy
IL-1β	Interleukin 1 β
SSP	Sistem Saraf Pusat
D1/2/3	Reseptor Dopamin
PET	Positron Emission Tomography
5-HT	5-hydroxytryptamine
5-HT1A/2A2C/3	Reseptor Serotonin
EPS	Ekstrapiramidal Symptoms
GABA	Gamma-Aminobutyric Acid
NMDA	N-methyl-D-aspartate
PCP	Phencyclidine
VTA	Ventral Tegmentum Area
LSD	Lysergic Acid Diethylamide
5-HIAA	5-hydroxyindoleacetic acid
DRN	Dorsal Raphe Nucleus
TDO	Triptofan 2,3-dioksigenase
IDO	Indoleamin 2,3-dioksigenase

QUIN	Asam Quinolinic
TRYCAT	Tryptophan Catabolite
KYNA	Kynurenic Acid
KAT	Kynurenine Aminotransferase
SCN	Suprachiasmatic Nucleus
ACC	Anterior Cingulate Cortex
DLPFC	Dorsolateral Prefrontal Cortex
CRP	C-Reactive Protein
TNF- α	Tumor Necrosis Factor α
IL	Interleukin
ROS	Reactive Oxygen Species
GSH	Glutation
NAC	N-asetil sistein
DSM-V-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition Text Revision
PPDGJ-III	Pedoman Penggolongan Diagnostik Gangguan Jiwa III
PANSS	Positive and Negative Syndrom Scale
ODS	Orang dengan Skizofrenia
APG I/II	Antipsikotik Generasi I/II
CYP2D6	Cytochrome P450 2D6
IFN	Interferon
TGF	Transforming Growth Factor

BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor
GH	Growth Hormone
GHRH	Growth Hormone Releasing Hormone
DMN	Default mode network
FC	Functional Connectivity
LPS	Lipopolisakarida
MAPK	Mitogen Activated Protein Kinases
NF-kB	Nuclear factor-kappaB
NLRP3	NOD-like receptor family pyrin domain containing 3
DAMP	<i>Damage-associated molecular patterns</i>

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Skizofrenia adalah gangguan kesehatan mental yang kompleks dengan berbagai gejala yang dapat dikategorikan menjadi gejala positif, negatif, dan kognitif. Gejala positif adalah perilaku psikotik yang tidak biasanya terlihat pada individu sehat dan termasuk delusi, halusinasi, dan perilaku motorik yang tidak normal. Gejala negatif terkait dengan gangguan pada emosi dan perilaku normal, seperti ekspresi emosional yang berkurang dan avolisi, yaitu penurunan inisiasi perilaku yang bertujuan. Gejala kognitif melibatkan gangguan pada ucapan yang tidak teratur, pikiran, dan/atau perhatian, yang mengakibatkan komunikasi yang terganggu. Skizofrenia mempengaruhi hampir 1% dari dunia populasi dan termasuk dalam 10 besar penyebab disabilitas global. (Ropper et al., 2019, Patel et al., 2014)

Sistematis review berdasarkan 50 hasil studi melaporkan bahwa proporsi rata-rata orang dengan skizofrenia yang memenuhi kriteria pemulihan klinis dan sosial hanya 13,5%. Dari penelitian ini mengemukakan bahwa pengobatan saat ini masih kurang optimal (Charlson et al., 2018)

Individu yang didiagnosis dengan skizofrenia sering mengalami stigma dan diskriminasi, dan diperkirakan meninggal 12 hingga 15 tahun lebih awal dari populasi rata-rata (van Os & Kapur, 2009). Etiologi skizofrenia belum dapat diidentifikasi, namun beberapa kemungkinan penyebab telah dikenali. Ini termasuk beberapa disfungsi neurotransmitter

yang melibatkan sinyal dopaminergik, glutamatergik dan asam gamma-aminobutirat (GABA), gangguan pada mielinisasi neuron, gangguan fungsi korteks prefrontal otak, dan peningkatan bukti yang menghubungkan inflamasi di otak dengan sistem saraf pusat (Kroken et al., 2014).

Tingkat penanda pro-inflamasi, seperti sitokin, ditemukan meningkat dalam darah dan cairan serebrospinal pasien skizofrenia. Sejumlah studi epidemiologi dan klinis telah memberikan bukti bahwa berbagai agen infeksi merupakan faktor risiko skizofrenia dan psikosis lainnya. Misalnya, studi epidemiologi skala besar yang dilakukan di Denmark dengan jelas menunjukkan bahwa infeksi berat dan gangguan autoimun merupakan faktor risiko tersebut. Model kerentanan-stres-peradangan dapat membantu menjelaskan peran peradangan pada skizofrenia karena stres dapat meningkatkan sitokin proinflamasi dan bahkan dapat berkontribusi pada keadaan pro-inflamasi kronis. Skizofrenia ditandai oleh gen risiko yang meningkatkan peradangan dan oleh faktor stres lingkungan dan perubahan sistem kekebalan tubuh. (Müller, 2018)

TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 adalah sitokin proinflamasi multifungsi yang disekresikan terutama melalui monosit dan makrofag. Ketiga sitokin ini memainkan peran kunci dalam memoderasi peristiwa yang terlibat dalam imunitas dan inflamasi. Peran kunci dari TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 dalam mengatur transmisi rangsangan metabolisme sel neuron dan neurotransmitter menjadikannya kandidat primer untuk patogenesis skizofrenia. (Luo et al., 2019). Disfungsi kekebalan sistemik memainkan

peran yang semakin penting dalam timbulnya dan perkembangan skizofrenia. Bukti menunjukkan bahwa keparahan gejala psikiatrik pada pasien dengan skizofrenia berkorelasi positif dengan berbagai faktor inflamasi dalam serum seperti IL-1 β dan IL-6. Satu studi menyarankan bahwa keparahan gejala psikiatrik dapat diprediksi oleh konsentrasi IL-1 β . Penelitian pada model hewan juga menyarankan bahwa keberadaan perilaku mirip skizofrenia mungkin terkait dengan peningkatan kadar IL-1 β . (Momtazmanesh et al., 2019, Chen et al., 2023)

Melatonin adalah hormon multifungsi yang sebagian besar berasal dari kelenjar pineal pada malam hari dalam kondisi terang dan gelap normal. Melatonin berfungsi sebagai antioksidan dan juga molekul anti-inflamasi yang luas, memodulasi sitokin pro dan anti-inflamasi, yang dapat dengan mudah melewati BBB. Melatonin, indoleamin endogen, dianggap sebagai molekul multitasking penting dengan aplikasi klinis mendasar. Itu terlibat dalam modulasi suasana hati, perilaku seksual, kontrol vasomotor, dan imunomodulasi dan memengaruhi metabolisme energi; selain itu, ia bertindak sebagai molekul onkostatik dan antipenuaan. Pada penelitian yang meneliti kadar melatonin setelah pemberian haloperidol dan risperidone diperoleh hasil terjadi penurunan melatonin serum dan melatonin urin yang signifikan secara statistik pada kedua kelompok. (Favero et al., 2017; Maiti et al., 2021)

Satu studi menyelidiki efek menambahkan 3 mg melatonin setiap hari untuk pengobatan antipsikotik reguler untuk pasien dengan skizofrenia

selama 8 minggu. Melatonin menunjukkan hasil bermanfaat yang signifikan pada penurunan keparahan gejala pada skizofrenia (Çakici, 2019). Pemberian Olanzapine bersama Melatonin secara signifikan menurunkan sitokin proinflamasi IL1 beta, IL-6, TNF-alpha.(Mahmoud & El-Deek, 2019). IL-1 β , yang menginduksi sel progenitor mesencephalic tikus untuk diubah menjadi fenotip dopaminergik dan IL-6, yang menurunkan kelangsungan hidup neuron serotonergik di otak janin. Meskipun peningkatan sitokin proinflamasi tidak spesifik untuk skizofrenia dan dijelaskan juga pada gangguan kejiwaan lainnya, interaksi antara sitokin dan neurotransmitter di daerah otak tertentu dan khususnya selama perkembangan otak berkontribusi pada patofisiologi skizofrenia(Müller, 2018).

Peran Melatonin memiliki sifat yang menghambat sitokin proinflamasi dan memiliki efek menguntungkan dalam studi preklinis pada pasien skizofrenia. Namun, penelitian yang melibatkan uji klinis masih sangat terbatas tentang peran melatonin terhadap pasien skizofrenia terutama di makassar. Adanya penemuan yang bermakna pada penelitian ini dapat memberikan informasi mengenai optimalisasi tatalaksana farmakologi pada pasien skizofrenia dengan menambahkan terapi melatonin dan pada akhirnya akan memperbaiki prognosis gangguan. Maka peneliti tertarik untuk melihat pengaruh pemberian *adjuvant* terapi melatonin terhadap perbaikan gejala klinis dan nilai IL-1 β pada pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi Risperidone yang menjalani rawat inap di RSKD Dadi Kota Makassar

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah tersebut, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah: Bagaimana pengaruh pemberian adjuvan terapi Melatonin terhadap kadar IL-1 β serum dan perbaikan gejala klinis pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi risperidone ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dalam penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian terapi adjuvan Melatonin terhadap kadar IL-1 β serum dan perbaikan gejala klinis pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi Risperidone.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menilai skor *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan pada *baseline*, minggu 4 dan minggu 8.
2. Membandingkan hasil skor *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan pada *baseline*, minggu 4 dan minggu 8.
3. Mengukur kadar IL-1 β pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan pada *baseline* dan akhir minggu 8.
4. Membandingkan kadar IL-1 β pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan pada *baseline* dan akhir minggu 8.

5. Menganalisis hubungan *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) dan nilai IL-1 β dengan perbaikan gejala klinis pasien skizofrenia yang mendapatkan risperidon dan adjuvan terapi Melatonin.

1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis pada penelitian ini adalah terdapat pengaruh pemberian adjuvan terapi Melatonin terhadap kadar IL-1 β serum dan perbaikan gejala klinis pasien skizofrenia yang mendapat terapi risperidone.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Praktis

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

1.5.2 Manfaat Teoritis

1. Menambah pengetahuan dan pemahaman mengenai pengaruh terapi adjuvan melatonin terhadap kadar Interleukin 1 β pasien dan perbaikan gejala klinis skizofrenia.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi pertimbangan dalam memberikan terapi adjuvan melatonin sebagai terapi tambahan pada pasien skizofrenia untuk perbaikan gejala klinis pasien skizofrenia.
3. Menjadi dasar penelitian lebih lanjut mengenai pemberian adjuvan melatonin pada pasien skizofrenia.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Skizofrenia

2.1.1 Definisi

Skizofrenia adalah gangguan neurologis yang relatif umum dan melemahkan yang ditandai dengan gejala psikotik kronis dan gangguan psikososial. Skizofrenia adalah kelainan multigenik dengan perkiraan heritabilitas 81% dan mempengaruhi sekitar 1% populasi dunia. Ada substansial co-morbiditas isolasi sosial, depresi, penyalahgunaan zat, dan bunuh diri pada pasien dengan skizofrenia sebagai penyakit kejiwaan (Zamanpoor, 2020)

Skizofrenia terdiri dari tiga jenis gejala yaitu gejala negatif, gejala positif, dan gejala kognitif (Birnbaum & Weinberger, 2017). Gejala negatif telah dikonseptualisasikan sebagai aspek inti dari skizofrenia dan terdiri dari lima konstruksi termasuk perataan atau penumpukan afektif (penurunan ekspresi dan reaktivitas emosional yang diamati), alogia (kurangnya konten tambahan yang tidak diminta yang terlihat dalam ucapan normal), anhedonia (ketidakmampuan untuk mengalami kesenangan), asociality (kurangnya motivasi untuk terlibat dalam interaksi sosial), dan avolition (kurangnya keinginan atau motivasi) (Marder & Galderisi, 2017). Gejala positif termasuk delusi paranoid, halusinasi, perilaku aneh, dan gangguan pemikiran formal positif. Gejala kognitif termasuk kesulitan fokus yang buruk, defisit dalam fungsi eksekutif dan gangguan memori kerja (Birnbaum & Weinberger, 2017).

Diagnosis skizofrenia bersifat klinis; dibuat secara eksklusif setelah mendapatkan riwayat psikiatri lengkap dan setelah mengeksklusi penyebab psikosis lainnya. Faktor risikonya meliputi komplikasi persalinan, malnutrisi berat pada ibu, influenza ibu dalam kehamilan, riwayat keluarga, trauma masa kanak-kanak, isolasi sosial, penggunaan ganja, etnis minoritas, dan urbanisasi (Davis et al., 2016; Messias et al., 2007) Karena kompleksitas dan heterogenitasnya yang relatif, mekanisme etiologi dan patofisiologis tidak sepenuhnya dipahami. Meskipun prevalensinya rendah, beban penyakit global skizofrenia sangat besar. Lebih dari setengah pasien memiliki komorbiditas yang signifikan, baik kejiwaan maupun medis, menjadikannya salah satu penyebab utama kecacatan di seluruh dunia (Chong et al., 2016). Diagnosis berkorelasi dengan 20% penurunan harapan hidup, hingga 40% kematian berhubungan dengan bunuh diri (De Luca et al., 2006).

2.1.2 Epidemiologi

Meskipun prevalensi penyakit bervariasi secara global, diperkirakan bahwa skizofrenia mempengaruhi sekitar 1% orang dewasa, sedangkan prevalensi di AS adalah 0,6% hingga 1,9% (Patel et al., 2014). Pria sedikit lebih mungkin untuk didiagnosis dan memiliki onset lebih awal daripada wanita, sementara migran Afrika-Karibia dan keturunan mereka juga memiliki insiden yang lebih tinggi (Kirkbride et al., 2012). Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada 2018 menunjukkan bahwa prevalensi skizofrenia/psikosis di Indonesia sebanyak 6.7% per 1000 rumah tangga.

Artinya, dari 1.000 rumah tangga terdapat 6,7 rumah tangga yang mempunyai anggota rumah tangga (ART) pengidap skizofrenia/psikosis. Penyebaran prevalensi tertinggi terdapat di Bali dan DI Yogyakarta dengan masing-masing 11,1 dan 10,4 per 1.000 rumah tangga yang mempunyai ART mengidap skizofrenia/psikosis. Secara umum, hasil riset riskesdas 2018 juga menyebutkan sebanyak 84,9% pengidap skizofrenia/psikosis di Indonesia telah berobat. Namun, yang meminum obat tidak rutin lebih rendah sedikit daripada yang meminum obat secara rutin. Tercatat sebanyak 48,9% penderita psikosis tidak meminum obat secara rutin dan 51,1% meminum secara rutin. Sebanyak 36,1% penderita yang tidak rutin minum obat dalam satu bulan terakhir beralasan merasa sudah sehat. Sebanyak 33,7% penderita tidak rutin berobat dan 23,6% tidak mampu membeli obat secara rutin (Risksedas, 2018).

2.1.3 Etiologi

Etiologi skizofrenia masih belum jelas, ada semakin banyak bukti untuk neuroinflamasi dan imunogenetik, yaitu ditandai dengan peningkatan konsentrasi serum beberapa sitokin pro-inflamasi. Meskipun fakta mikroglia itu hanya mencakup <10% dari total otak sel, mikroglia merespons dengan cepat bahkan terhadap perubahan patologis kecil di otak dan dapat berkontribusi langsung ke degenerasi saraf dengan memproduksi berbagai sitokin pro-inflamasi dan radikal bebas (Monji et al., 2013) .

Beberapa penelitian mendalilkan bahwa perkembangan skizofrenia disebabkan oleh kelainan pada beberapa neurotransmitter, seperti

hiperaktivitas dopaminergik, serotonergik, dan alfa-adrenergik atau hipoaktivitas glutaminergik dan GABA. Genetika juga memainkan peran mendasar – terdapat tingkat kesesuaian 46% pada kembar monozigot dan risiko 40% mengembangkan skizofrenia jika kedua orang tua terpengaruh. Gen neuregulin (NGR1) yang terlibat dalam pensinyalan glutamat dan perkembangan otak telah terlibat, bersama dengan dysbindin (DTNBP1) yang membantu pelepasan glutamat, dan polimorfisme katekolamin O-metil transferase (COMT), yang mengatur fungsi dopamin (Hany M et al, 2022).

Seperti disebutkan di atas, ada juga beberapa faktor lingkungan yang terkait dengan peningkatan risiko penyakit: (Hany M et al, 2022)

- Perkembangan janin abnormal dan berat lahir rendah
- Diabetes gestasional
- Preeklamsia
- Operasi caesar darurat dan komplikasi persalinan lainnya
- Malnutrisi ibu dan defisiensi vitamin D.
- Kelahiran musim dingin - terkait dengan risiko relatif 10% lebih tinggi
- Tempat tinggal perkotaan - meningkatkan risiko pengembangan skizofrenia sebesar 2 hingga 4%

Insidensi ini juga sepuluh kali lebih besar pada anak-anak migran Afrika dan Karibia dibandingkan dengan Kaukasia menurut sebuah penelitian yang dilakukan di Inggris (Messias et al., 2007). Hubungan antara penggunaan ganja dan psikosis telah banyak dipelajari, dengan studi longitudinal baru-baru ini menunjukkan peningkatan risiko 40%, sementara

juga menunjukkan hubungan efek-dosis antara penggunaan obat dan risiko pengembangan skizofrenia.(Davis et al., 2016)

2.1.4 Aspek Neurobiologi Skizofrenia

Gangguan jiwa skizofrenia tidak terjadi dengan sendirinya. Banyak hal yang berperan terhadap kejadian skizofrenia, antara lain:

2.1.4.1 Hipotesis Dopamin

Aktivitas abnormal di situs reseptor dopamin (khususnya D2) diperkirakan terkait dengan banyak gejala skizofrenia. Empat jalur dopaminergik telah terlibat (Patel et al., 2014). 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 kemanjurannya dalam memblokir reseptor dopamin D2, serta oleh fenomena psikotik yang dipicu oleh agonis dopamin (Aryutova & Stoyanov., 2021)

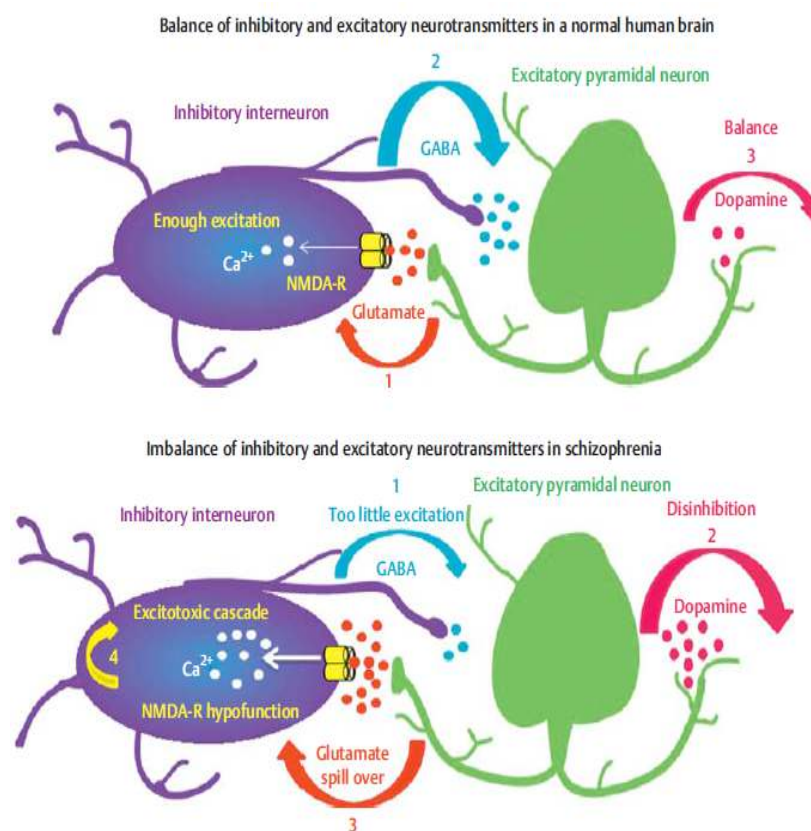
2.1.4.2 Hipotesis Glutamat

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 non kompetitif, 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 dua 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-isoxazolo-4-propionic 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 (PET). 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 dopaminergik 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-ergik 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 amigdala, menyebabkan gejala positif. Selanjutnya, dalam studi postmortem, beberapa gangguan kepadatan reseptor glutamatergik dan komposisi subunit di korteks prefrontal, thalamus, dan lobus temporal ditemukan dan ini adalah daerah otak dengan stimulasi yang terdistorsi sementara tindakan kognitif dilakukan oleh pasien skizofrenia. Keadaan hipofungsi reseptor NMDA

dapat menyebabkan perubahan morfologis dan struktural otak yang dapat mengakibatkan perkembangan psikosis. Dihipotesiskan bahwa tingkat glutamat lebih rendah seiring bertambahnya usia pada orang sehat, tetapi tidak ditentukan bagaimana mereka dipengaruhi oleh penyakit kronis (Coyle, Donald C. Goff, 2001; Azmanova, Pitto-Barry and Barry, 2018; Stępnicki, Kondej and Kaczor, 2018)



Gambar 2.1 Hubungan timbal balik antara sinapsis glutamatergik dan akson dopaminergik (Veerman *et al.*, 2014)

Biasanya aktivasi reseptor NMDA oleh glutamat merangsang interneuron penghambat kortikal, yang melepaskan GABA ke neuron piramidal, 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 yang menyebabkan kerusakan sel saraf dan sering ditemukan pada beberapa kondisi medis, seperti stroke, neurodegenerasi, dan penyakit neuroinflamasi. Proses ini dimulai dengan pelepasan glutamat, suatu neurotransmitter eksitatorik, dalam jumlah yang berlebihan dari sel saraf. Glutamat mengikat reseptor NMDA dan AMPA pada membran sel, mengaktifkan kanal ion dan menyebabkan masuknya ion Na^{+} dan Ca^{2+} ke dalam sel. Ini menyebabkan depolarisasi memanjang dan memicu produksi radikal bebas yang merusak sel. Cascade eksitotoksik dapat mengakibatkan kerusakan sel yang irreversibel dan mempengaruhi fungsi saraf dan kesehatan secara keseluruhan. Studi terbaru menunjukkan bahwa mengendalikan pelepasan glutamat dan memblokir efek toksiknya melalui terapi farmakologi mungkin dapat membantu mengurangi kerusakan sel dan memperbaiki prognosis kondisi medis yang terkait dengan cascade eksitotoksik. (Veerman et al., 2014).

Antipsikotik dapat mempengaruhi transmisi glutamat dengan mempengaruhi pelepasan glutamat, dengan interaksi dengan reseptor glutamatergic, atau dengan mengubah kepadatan atau komposisi subunit dari reseptor glutamatergic. Hal ini menunjukkan bahwa antipsikotik

berinteraksi dengan dopamin D2 reseptor meningkatkan fosforilasi NR1 subunit dari reseptor NMDA, sehingga memperkuat aktivasi dan ekspresi gen konsekuensinya. Dalam konteks ini, interaksi dopamin-glutamat terjadi secara intraneuronal dan intrasinaptik. Ada juga laporan bahwa aksi beberapa antipsikotik generasi kedua pada reseptor NMDA mungkin berbeda dari efek antipsikotik generasi pertama pada reseptor ini. Antipsikotik juga mempengaruhi transmisi glutamat dengan bekerja pada reseptor serotonin (Coyle, Donald C. Goff, 2001; Stahl, 2021)

2.1.4.3 Hipotesis Serotonin

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

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

Meskipun kurangnya bukti mutlak penyimpangan sinyal serotonin dalam patomekanisme skizofrenia, reseptor serotonin, terutama 5-HT₃ dan 5-HT₆, masih merupakan target obat yang menjanjikan untuk penemuan agen antipsikotik multi-reseptor baru yang dapat mengurangi fungsi kognitif dan gejala negatif penyakit (Eggers, 2013; Stahl, 2021; Azmanova, Pitto-Barry and Barry, 2018).

Pensinyalan berbasis reseptor serotonin diusulkan untuk memiliki peran penting dalam aksi antipsikotik atipikal. Disarankan bahwa antagonis reseptor 5-HT_{2A} disertai dengan berkurangnya dopamin D₂ reseptor antagonis adalah atribut farmakologis kunci yang mencirikan clozapine dan antipsikotik generasi kedua lainnya dan membedakan mereka dari obat generasi pertama. Interaksi antara serotonin dan reseptor 5-HT_{1A} dan 5-HT_{2A} di neuron glutamate kortikal sudah banyak diteliti bisa meningkatkan atau mengurangi efek eksitasi neuron glutamate kortikal yang pada akhirnya berimplikasi pada gejala skizofrenia (Abi-Dargham, 2007). Beberapa reseptor serotonin, termasuk 5-HT_{2A/2C}, 5-HT_{1A}, 5-HT₆ dan 5-HT₇ reseptor, sebagian dapat bertanggung jawab atas "atipikalitas". Banyak penelitian menunjukkan bahwa agonis reseptor 5-HT_{1A} parsial dan penuh dapat mengurangi katalepsi yang diinduksi antipsikotik. Akibatnya, obat generasi kedua tertentu yang menampilkan keseimbangan antara dopamin D₂ antagonisme atau agonis parsial dan 5-HT_{1A} reseptor agonis/parsial hasil agonis efek samping ekstrapiramidal rendah, yang ditunjukkan sebagai aktivitas cataleptogenic rendah pada model binatang.

Polimorfisme gen reseptor 5-HT_{2C} dikaitkan dengan penambahan berat badan yang diinduksi olanzapine. Selain itu, dalam meta-analisis, tiga varian genetik dalam gen serotonin ditemukan terkait dengan kenaikan berat badan terkait clozapine: rs6313 dan rs6314 dalam gen HTR2A dan rs1062613 dalam gen HT3A. Selain itu, amisulpride, yang memiliki afinitas tinggi untuk serotonin 5-HT₇ reseptor, membalikkan penarikan sosial yang diinduksi ketamin pada model tikus (Abi-Dargham, 2007; Azmanova, Pitto-Barry and Barry, 2018; Stępnicki, Kondej and Kaczor, 2018).

2.1.4.4 Hipotesis GABAergic

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

Studi post-mortem mendukung hipotesis tentang transmisi GABA yang berubah pada skizofrenia. Yang penting, pengurangan asam glutamat dekarboksilase-67, enzim sintesis GABA diamati di bagian otak yang terkait dengan fungsi kognitif kritis (korteks prefrontal dorsolateral, korteks cingulate anterior (ACC), korteks motorik, korteks visual, dan hipokampus). Penurunan transmisi melalui reseptor neurotrophin TrkB menghasilkan sintesis GABA yang berkurang pada subpopulasi neuron GABA yang mengandung parvalbumin di korteks prefrontal dorsolateral pasien skizofrenia. Meskipun respon kompensatif pro dan presinaptik, perubahan yang dihasilkan dalam penghambatan perisomatik neuron piramidal menyebabkan penurunan kapasitas untuk fungsi neuron tersinkronisasi frekuensi gamma, yang diperlukan untuk fungsi memori kerja (Tso et al., 2016; Azmanova, Pitto-Barry and Barry, 2018; Stepnicki, Kondej and Kaczor, 2018).

2.1.4.5 Hipotesis Nikotik

Banyak penderita skizofrenia merokok. Hal ini dapat dikaitkan dengan penyakit itu sendiri atau pengobatannya. Ada banyak laporan tentang gangguan transmisi kolinergik otak pada pasien dengan skizofrenia. Pasien menyampaikan bahwa merokok membantu mereka meredakan gejala negatif yang dapat dikaitkan dengan kekurangan reseptor nikotik. Tingginya tingkat perokok di antara pasien skizofrenia mendorong penelitian tentang peran reseptor nikotik dalam gangguan ini. Mempelajari reseptor $\alpha 7$ dengan pengamatan spesifik menunjukkan bahwa

reseptor $\alpha 7$ terletak di daerah otak yang terlibat dalam kognisi (misalnya, korteks dan hipokampus). Kemerosotan kemampuan kognitif seperti memori kerja dan fleksibilitas kognitif, serta perhatian, mengantisipasi gejala psikotik dan merupakan prognostikator hasil fungsional (Brunzell and Mcintosh, 2011; Wallace and Bertrand, 2015).

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

2.1.4.6 Peran Neuroinflamasi dan Stres Oksidatif pada Patomekanisme Skizofrenia

Peradangan/inflamasi adalah salah satu baris pertama pertahanan tubuh dalam menanggapi cedera atau infeksi, dan peningkatan Inflamasi ditemukan dalam banyak penyakit. Respon inflamasi juga melibatkan

sistem komplemen, sekelompok protein yang, ketika diaktifkan, bergabung untuk membentuk struktur molekul kompleks yang membunuh sel-sel, biasanya bakteri dan parasit. Sitokin adalah molekul kunci yang mengatur inflamasi dan memiliki peran penting dalam sistem imunitas tubuh. Istilah sitokin diperoleh dari kemampuan mereka untuk mempengaruhi pergerakan sel-sel inflamasi, tetapi mereka juga memiliki fungsi lain. (Kirkpatrick and Miller, 2013) Neuroinflamasi telah dianggap sebagai mekanisme potensial yang mendasari perkembangan skizofrenia. Sitokin yang telah banyak di pelajari/diteliti sebagai biomarker potensial skizofrenia. Misalnya, peningkatan serum interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 β (IL-1 β) dan tumor necrosis factor- α (TNF- α), ketiganya merupakan sitokin proinflamasi klasik (Goldsmith & Miller, 2016).

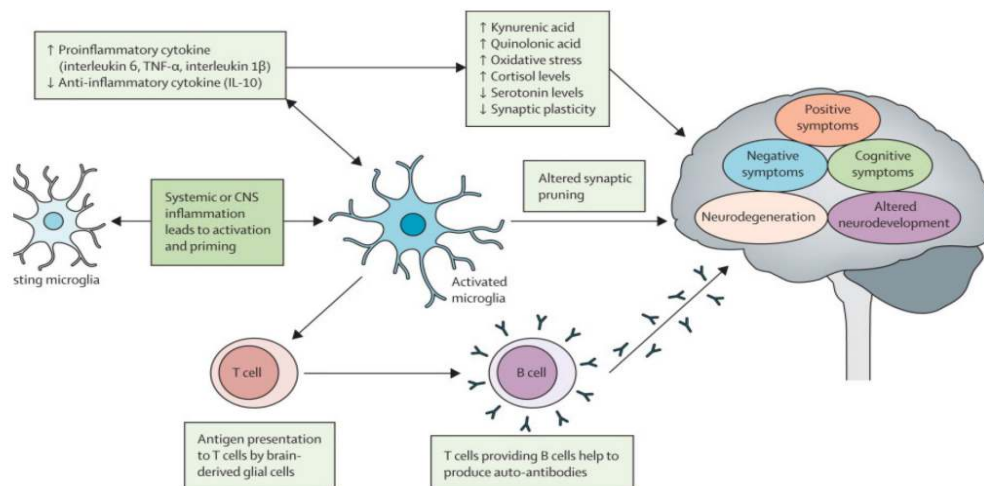
Skizofrenia, kelainan multisistem dengan etiologi yang tidak diketahui, dikaitkan dengan beberapa disfungsi imunitas, termasuk tingkat abnormal sitokin yang beredar. (Momtazmanesh et al., 2019). Salah satu penelitian menunjukkan risperidone menormalkan peningkatan mediator inflamasi (sitokin dan prostaglandin PGs). Begitu pula, Olanzapine dan Clozapine yang menurunkan PGE₂.(Leza et al., 2015) Selain itu, adanya perbaikan gejala negatif skizofrenia yang dinilai melalui skor PANSS dan SANS (The Scale for the Assessment of Negative Symptoms) melalui minocycline dosis tinggi (200mg/hari) selama 3 bulan secara signifikan berkorelasi dengan penurunan kadar serum IL-1 β dan IL-6.(Kosten et al., 2018) Efek antiinflamasi antipsikotik, efek terapeutik senyawa antiinflamasi,

genetik, biokimia, dan temuan imunologis menunjukkan peran utama neuroinflamasi pada skizofrenia. (Müller et al., 2015).

Peradangan pada sistem saraf pusat (SSP) dimediasi sitokin proinflamasi, sel astrosit dan invasi sel imun seperti monosit, makrofag dan sel B dan T. Peradangan pada SSP memiliki peran ganda, yaitu, mungkin neuroprotektif atau neurotoksik. Contohnya pada Multiple sclerosis (MS) terutama ditandai dengan aktivasi sel mikroglial. Ada banyak deskripsi hubungan antara infeksi, radang kronis SSP, dan skizofrenia. Misalnya, gejala skizofrenia telah dijelaskan dalam bentuk ensefalitis, pada infeksi virus SSP dengan virus herpes simpleks tipe 1 (HSV-1), HSV-2, dan campak dan juga dalam proses autoimun seperti gangguan poststreptokokus, lupus erythematoses, dan scleroderma. (Müller et al., 2015)

Konsentrasi tinggi dari sitokin proinflamasi di masa kanak-kanak telah dilaporkan terkait dengan peningkatan risiko psikosis dan depresi selanjutnya pada kehidupan dewasa muda, dan penghapusan autoantibodi terhadap protein permukaan sel saraf oleh imunoterapi telah menyebabkan perbaikan gejala dalam beberapa kasus episode pertama psikosis. Otak telah dianggap sebagai tempat dengan hak imunologis, terlindung di belakang sawar darah otak, tetapi komponen kekebalan otak, seperti mikroglia yang menyusun sekitar 10% dari sel otak massa (sama dengan neuron), berasal dari hemopoietik sistem di luar SSP mengikat reseptor spesifik pada neuron dan mempengaruhi neurotransmiter, plastisitas

sinaptik, dan konsentrasi kortisol, mengarah ke perubahan mood, kognisi, dan perilaku. Hubungan imunitas dan infeksi dengan psikosis. Asosiasi longitudinal antara interleukin 6 dan baik psikosis dan depresi mungkin mengindikasikan efek transdiagnostik. (Khandaker et al., 2015)

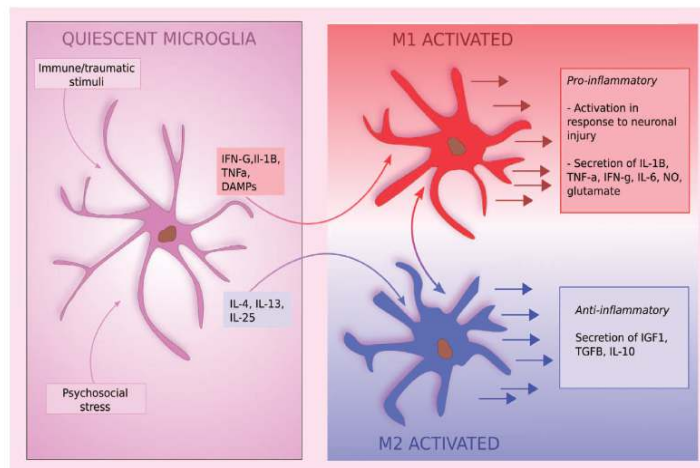


Gambar 2.2 : Mekanisme terjadinya psikosis yang dimediasi sistem imun (Khandaker et al., 2015) CNS ; SSP

Aktivasi mikroglial dapat dibagi menjadi dua yang berbeda jenis: M1 klasik dan aktivasi M2 alternatif. (Réus *et al.*, 2015)

- Dalam aktivasi M1, sel-sel mikroglial dapat menjadi bercabang atau ameboid / fagositosis, dan mungkin mempersatukan molekul proinflamasi antara lain interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α), dan IL- 6), radikal superoksida, glutamat, nitrat oksida (NO) dan pada akhirnya membersihkan infeksi dan memperbaiki jaringan. Atau,
- Aktivasi M2, yang dapat dipicu oleh sitokin seperti IL-4, IL-13 atau IL-25 (telah dikaitkan dengan pelepasan sitokin anti-inflamasi seperti IL-10,

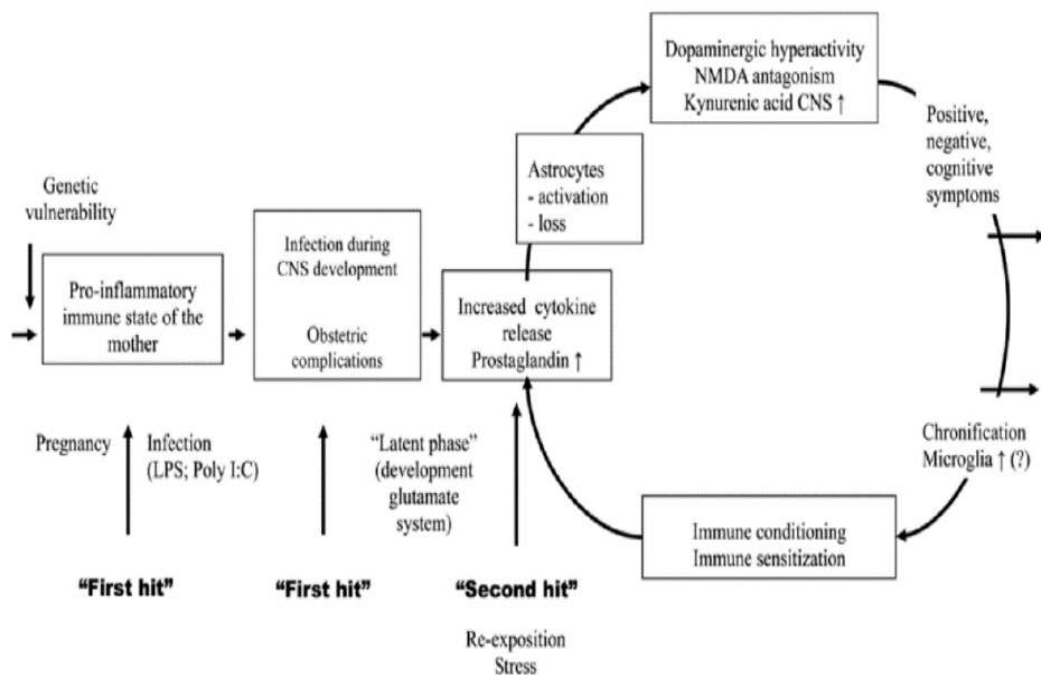
insulin growth factor-1 (IGF-1), transformed growth factor- β (TGF- β), dan faktor neurotropik, yang memfasilitasi penyembuhan dan membatasi cedera saraf. Sifat dan besarnya cedera, bersama dengan beberapa faktor lain, dapat mempengaruhi perkembangan penyakit ini. Tingkat aktivasi mikroglia yang dinilai juga meningkat, di mana sel-sel dapat berubah dari tahap istirahat, ke waspada, homing, tahap fagositosis dan akhirnya aktivasi, yang dapat dibedakan secara morfologis fitur dan tingkat sitokin dan faktor pertumbuhan disekresikan. Yang paling penting, identifikasi mikroglia teraktivasi dalam kondisi patologis, meskipun menjadi penanda peradangan. Jadi, hanya dengan menentukan fenotipe mikroglia yang dapat dilakukan mengidentifikasi perannya dalam sitotoksisitas dan / atau perlindungan saraf.



Gambar 2.3. Aktivasi Mikroglia (Howes & McCutcheon, 2017)

Empat puluh tahun yang lalu, Zubin dan Spring pertama kali mengusulkan model kerentanan-stres pada skizofrenia. Model ini mengusulkan bahwa stres, baik fisik maupun mental, dapat memicu episode psikotik. Sekarang, model ini dikembangkan menjadi model

kerentanan-stres-inflamasi karena inflamasi diketahui berperan pada skizofrenia dan dapat diinduksi oleh stres. Misalnya, jika respon inflamasi dirangsang pada saat maternal ibu pada trimester kedua atau pada saat SSP keturunannya masih berkembang, keturunannya tersebut memiliki kerentanan yang lebih besar untuk skizofrenia. Studi pada hewan telah menunjukkan bahwa stres menyebabkan peningkatan kadar sitokin proinflamasi. Susunan genetik juga berkontribusi pada tingkat kerentanan terhadap stress (Müller, 2018).

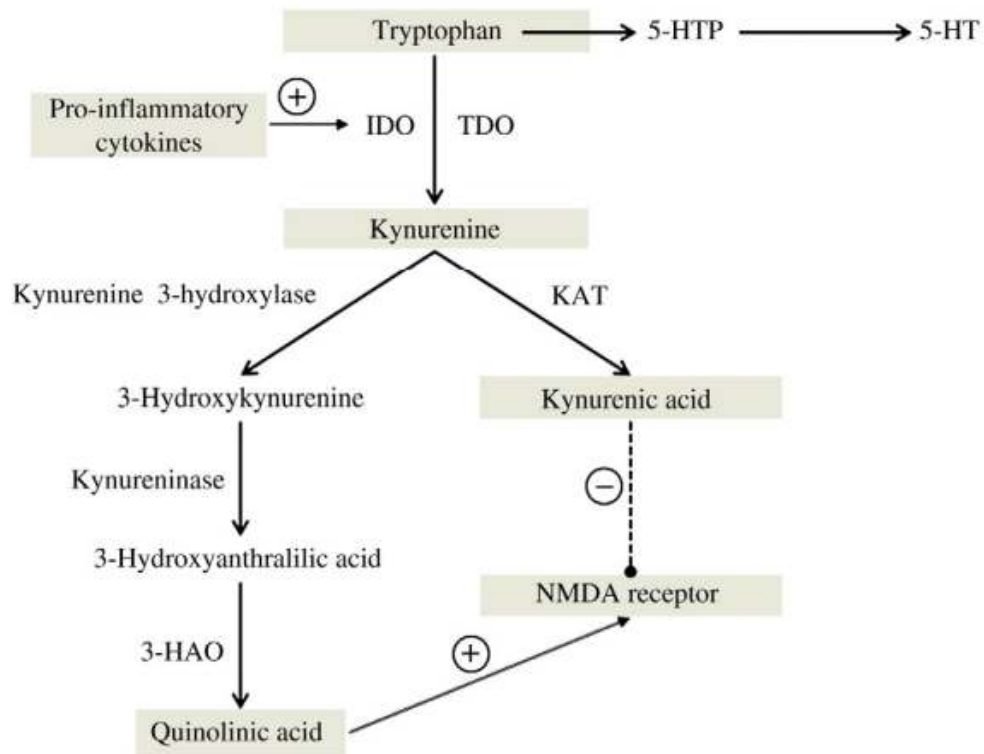


Gambar 2.4 Model Kerentanan stress dan inflamasi pada skizofrenia (Müller, 2018)

Konseptualisasi skizofrenia menunjukkan hubungan yang erat infeksi ibu dalam meningkatkan risiko skizofrenia pada keturunannya, dari studi epidemiologi menunjukkan bahwa antara 38 dan 46% kasus skizofrenia disebabkan oleh infeksi ibu, baik virus maupun bakteri. Tidak

setiap kasus infeksi ibu dikaitkan dengan induksi skizofrenia pada keturunannya, hal ini berkaitan dengan "*second hit*", yang dapat terjadi dalam berbagai bentuk termasuk trauma dan stres masa kanak-kanak. Konsekuensi dari infeksi maternal adalah perubahan respon imunoinflamatori keturunan, memberikan tantangan kekebalan berikutnya dengan karakter berbeda yang berkontribusi pada *second hit* tetapi juga memicu eksaserbasi gejala di masa dewasa. Mediator utama dari perubahan aktivitas saraf adalah perubahan yang didorong oleh imunoinflamasi pada tingkat katabolit triptofan spesifik (TRYCAT), termasuk asam kynurenic (KYNA) dan asam quinolinic (QUIN), yang masing-masing dapat memiliki efek penghambatan dan rangsangan/eksitotoksik pada neuron. Induksi jalur TRYCAT dimediasi oleh aktivasi indoleamin 2,3-dioksigenase (IDO) dan triptofan 2,3-dioksigenase (TDO). TDO adalah jalur yang dikaitkan dengan pemecahan asam amino triptofan yang membentuk kynurenine atau KYNA, sedangkan IDO dikaitkan dengan induksi TRYCAT yang lebih luas, termasuk QUIN dan 3-hidroksi-kinurenin (3-OHK) juga bersifat neurotoksik. Biasanya lebih dari 95% triptofan digunakan dalam produksi TRYCAT, dengan induksi lebih lanjut dari IDO atau TDO mengurangi ketersediaan triptofan untuk produksi serotonin dan melatonin. Dengan demikian tingkat produksi melatonin, oleh kelenjar pineal serta sel-sel imun, terkait erat dengan proses imunoinflamasi yang diusulkan untuk mendukung etiologi dan perjalanan skizofrenia. Asam kynurenic merupakan antagonis alami reseptor NMDA. Asam kynurenik bertanggung

jawab untuk penghambatan reseptor NMDA(Srinivasan et al., 2013)
(Vallée, 2022)



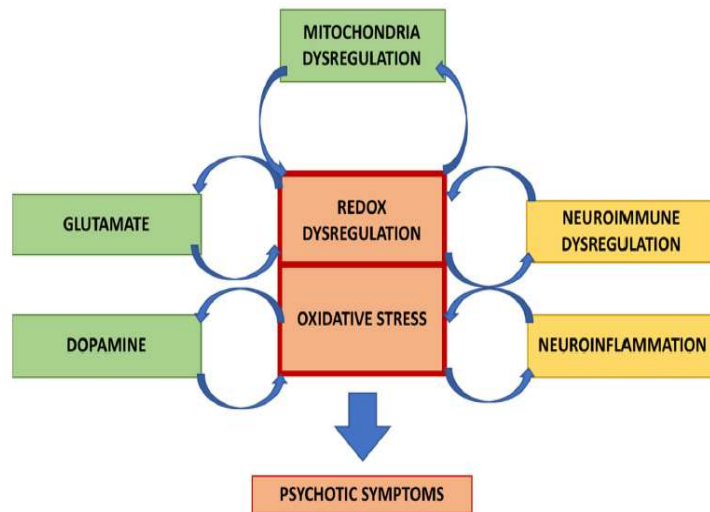
Gambar 2.5 Jalur kynurenine dan sitokin pro-inflamasi. 5-HTP: 5-hidroksitriptofan, 5-HT: serotonin, IDO: indolamin 2,3-dioksigenase, TDO: triptofan 2,3,-dioxygenase, KAT: kynurenine aminotransferase, 3-HAO: oksidase asam 3-hidroksiantranilat, NMDA: N-metil-D-aspartat.(Na et al., 2014)

Stres oksidatif didefinisikan sebagai ketidakseimbangan antara produksi dan pembentukan spesies reaktif dan ketidakmampuan tubuh untuk mendetoksifikasi produk zat reaktif ini. Produk zat reaktif ini seperti spesies oksigen reaktif (ROS) seperti anion superoksida (O₂⁻), radikal hidroksil (OH⁻) dan hidrogen peroksida (H₂O₂) yang dihasilkan sebagai produk dari reaksi biokimia normal. Hal ini pada gilirannya dapat

menyebabkan kerusakan molekuler dan seluler. Spesies reaktif diketahui memiliki beberapa efek fisiologis yang menguntungkan; misalnya, mereka dapat membantu sistem imun bawaan dan merupakan kunci dari pertahanan terhadap patogen. Dalam keadaan sehat kadar ROS dikendalikan untuk menjaga keseimbangan antara oksidasi dan reduksi jaringan. Namun, ketika produksi ROS meningkat, seperti ketika tubuh dalam keadaan stress tingkat tinggi atau terkena penyakit, mereka mulai mempengaruhi secara negatif struktur penting dalam sel, seperti lipid, protein dan asam nukleat (Murray et al., 2021).

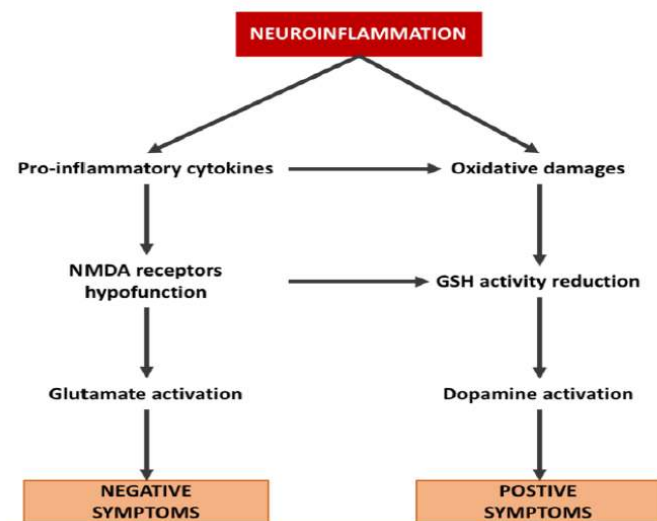
Peningkatan kadar ROS dan penurunan kadar antioksidan dihipotesiskan menyebabkan kerusakan oksidatif pada sejumlah struktur seluler. Banyak penelitian sekarang telah menunjukkan bahwa kerusakan oksidatif menjadi salah satu penyebab skizofrenia. Kadar antioksidan dan glutathione (GSH) terbukti lebih rendah dalam plasma pasien skizofrenia yang tidak diobati, sementara berobat, episode pertama dan pada kasus kronik. Peningkatan kadar ROS dan penurunan kadar antioksidan dihipotesiskan menyebabkan kerusakan oksidatif pada sejumlah struktur seluler. Banyak penelitian sekarang telah menunjukkan bahwa kerusakan oksidatif menjadi salah satu penyebab skizofrenia. Kadar antioksidan dan glutathione (GSH) terbukti lebih rendah dalam plasma pasien skizofrenia yang tidak diobati, sementara berobat, episode pertama dan pada kasus kronik. (Murray et al., 2021)

Pada Gambar 2.6 dijelaskan bahwa gangguan dalam transmisi glutamatergik menyebabkan gejala skizofrenia. Dengan demikian, inflamasi dan stres oksidatif terutama saling bergantung. Kerusakan jaringan yang disebabkan oleh stres oksidatif bisa secara langsung bertanggung jawab untuk neuroinflamasi dan respon imun. Makrofag dan mikroglia menggunakan ROS untuk menghancurkan patogen. Stres oksidatif dapat menjadi penyebab dan akibat dari neuroinflamasi. Stres oksidatif mengaktifkan jalur NF- κ B, 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 (Vallée, 2022).



Gambar 2.6 Representasi skematis dari mekanisme interaksi antara Inflamasi dan stres oksidatif pada skizofrenia (Vallée, 2022)

Pada skizofrenia, fungsi dopamin diubah oleh fungsi glutamat, sedangkan penghambat NMDA seperti ketamin dapat meningkatkan aktivasi sistem dopamin. Oleh karena itu, hipofungsi NMDA yang terlihat pada skizofrenia dapat meningkatkan sistem dopamin membuatnya lebih sensitif terhadap efek stres oksidatif (Gambar 2.7) (Vallée, 2022).



Gambar 2.7 Interaksi antara peradangan saraf, jalur glutamat, jalur dopamin, dan stimulasi selanjutnya dari gejala positif dan negatif pada skizofrenia.(Vallée, 2022)

2.1.5 Gejala Klinis Skizofrenia

Pasien skizofrenia memperlihatkan gangguan pada berbagai aspek mental dan melibatkan berbagai fungsi area otak. Gejala skizofrenia dapat dibagi menjadi tiga kategori, yaitu:

- a. Gejala positif; merupakan pikiran-pikiran atau persepsi-persepsi yang tidak biasa, antara lain halusinasi, delusi, kekacauan pikiran, atau gangguan psikomotor.
- b. Gejala negatif; direpresentasikan oleh hilang atau berkurangnya kemampuan untuk menyusun rencana, berbicara, mengekspresikan emosi, atau menemukan kegembiraan dalam kehidupan sehari-hari.
- c. Gejala kognitif; yaitu permasalahan yang berhubungan dengan perhatian, tipe-tipe ingatan tertentu dan fungsi yang memungkinkan kita untuk merencanakan, mengorganisasikan sesuatu. (Sinaga, 2007)

Saat ini diagnosis gangguan jiwa didasarkan pada *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) V atau *International Classification of Diseases* (ICD) 10 yang kemudian dijabarkan dalam bentuk Pedoman dan Penggolongan Diagnosis Gangguan Jiwa (PPDGJ) III. Berdasarkan PPDGJ III, skizofrenia merupakan suatu deskripsi sindrom dengan variasi penyebab (banyak tidak diketahui) dan perjalanan penyakit (bersifat kronik atau “*deteriorating*”) yang luas serta sejumlah akibat yang tergantung pada perimbangan pengaruh genetik, fisik, dan sosial budaya. Pada umumnya ditandai oleh penyimpangan yang fundamental dan karakteristik dari pikiran dan persepsi, serta oleh afek yang tidak wajar

(*inappropriate*: tidak sesuai) atau tumpul (*blunted*) hingga datar (*flat*). Kesadaran yang jernih (*clear consciousness*) dan kemampuan intelektual biasanya tetap terpelihara, walaupun kemunduran kognitif tertentu dapat berkembang kemudian (Kusumawardhani, 2011; Kaplan & Sadock's, 2022).

Pedoman Diagnostik

Pedoman Diagnostik skizofrenia dapat menggunakan DSM-V dan PPDGJ III, sebagai berikut:

- DSM-V

Berikut Kriteria Diagnostik Skizofrenia yang lengkap dalam DSM-V: (APA, 2013)

A. Karakteristik Gejala Terdapat 2 atau lebih dari kriteria dibawah ini, masing- masing terjadi dalam kurun waktu yang signifikan selama 1 bulan (atau kurang bila telah berhasil diobati). Paling tidak salah satunya harus (1), (2), atau (3):

1. Delusi/Waham
2. Halusinasi
3. Bicara Kacau (contoh: sering melantur atau inkoherensi)
4. Perilaku yang sangat kacau atau katatonik
5. Gejala negatif, (yaitu: ekspresi emosi yang berkurang)

B. Disfungsi Sosial/Pekerjaan Selama kurun waktu yang signifikan sejak awitan gangguan, terdapat satu atau lebih disfungsi pada area fungsi utama; seperti pekerjaan, hubungan interpersonal, atau perawatan diri, yang berada jauh di bawah tingkat yang dicapai sebelum awitan (atau jika

awitan pada masa anak-anak atau remaja, ada kegagalan untuk mencapai beberapa tingkat pencapaian hubungan interpersonal, akademik, atau pekerjaan yang diharapkan).

C. Durasi Tanda kontinu gangguan berlangsung selama setidaknya 6 bulan. Periode 6 bulan ini harus mencakup setidaknya 1 bulan gejala (atau kurang bila telah berhasil diobati) yang memenuhi kriteria A (yi. gejala fase aktif) dan dapat mencakup periode gejala prodromal atau residual. Selama periode gejala prodromal atau residual ini, tanda gangguan dapat bermanifestasi sebagai gejala negatif saja atau 2 atau lebih gejala yang terdaftar dalam kriteria A yang muncul dalam bentuk yang lebih lemah (cth., keyakinan aneh, pengalasan perseptual yang tidak lazim).

D. Telah disingkirkan gangguan mood dan skizoafektif Gangguan skizoafektif dan gangguan depresif atau bipolar dengan ciri psikotik;

1. Tidak ada episode depresif manik, atau campuran mayor yang terjadi bersamaan dengan gejala fase aktif, maupun
2. Jika episode mood terjadi selama gejala fase aktif durasi totalnya relatif singkat dibandingkan durasi periode aktif dan residual.

E. Gangguan tersebut tidak disebabkan efek fisiologis langsung suatu zat (contoh: obat yang disalahgunakan, obat medis) atau kondisi medis umum.

F. Hubungan dengan keterlambatan perkembangan global Jika terdapat riwayat gangguan autistik atau keterlambatan perkembangan global lainnya, diagnosis tambahan skizofrenia hanya dibuat bila waham atau halusinasi yang prominen juga terdapat selama setidaknya satu bulan (atau

kurang bila telah berhasil diobati).

- PPDGJ-III

Instrumen alat bantu diagnostik skizofrenia di Indonesia adalah dengan menggunakan PPDGJ-III, berikut kriteria diagnosis skizofrenia:

1) Harus ada sedikitnya satu gejala berikut ini yang amat jelas (dan biasanya dua gejala atau lebih bila gejala-gejala itu kurang tajam atau kurang jelas):

a. Thought echo, yaitu isi pikiran dirinya sendiri yang berulang atau bergema dalam kepalanya (tidak keras), dan isi pikiran ulangan, walaupun isinya sama, namun kualitasnya berbeda; atau thought insertion or withdrawal, yaitu isi pikiran yang asing dari luar masuk ke dalam pikirannya (insertion) atau isi pikirannya diambil keluar oleh sesuatu dari luar dirinya (withdrawal); dan thought broadcasting, yaitu isi pikirannya tersiar keluar sehingga orang lain atau umum mengetahuinya;

b. Delusion of control, yaitu waham tentang dirinya dikendalikan oleh suatu kekuatan tertentu dari luar; atau delusion of influence yaitu waham tentang dirinya dipengaruhi oleh suatu kekuatan tertentu dari luar; atau delusion of passivity, yaitu waham tentang dirinya tidak berdaya dan pasrah terhadap suatu kekuatan dari luar; (tentang "dirinya" dimana secara jelas merujuk ke pergerakan tubuh / anggota gerak atau ke pikiran, tindakan, atau penginderaan khusus); delusional perception, yaitu pengalaman inderawi yang tidak wajar, yang bermakna sangat khas bagi dirinya, biasanya bersifat mistik atau mukjizat;

c. Halusinasi auditorik antara lain

(1) Suara halusinasi yang berkomentar secara terus menerus terhadap perilaku pasien, atau (2) Mendiskusikan perihal pasien-pasien di antara mereka sendiri (di antara berbagai suara yang berbicara), atau (3) Jenis suara halusinasi lain yang berasal dari salah satu bagian tubuh;

d. Waham-waham menetap jenis lainnya, yang menurut budaya setempat dianggap tidak wajar dan sesuatu yang mustahil, misalnya perihal keyakinan agama atau politik tertentu, atau kekuatan dan kemampuan di atas manusia biasa (misalnya mampu mengendalikan cuaca, atau berkomunikasi dengan makhluk asing dan dunia lain);

2) Atau paling sedikit dua gejala di bawah ini yang harus selalu ada secara jelas:

a) Halusinasi yang menetap dan panca-indra apa saja, apabila disertai baik oleh waham yang mengambang maupun yang setengah berbentuk tanpa kandungan afektif yang jelas, ataupun disertai oleh ide-ide berlebihan (over-valued ideas) yang menetap, atau apabila terjadi setiap hari selama berminggu-minggu atau berbulan-bulan terus-menerus;

b) Arus pikiran yang terputus (break) atau yang mengalami sisipan (interpolation), yang berakibat inkoherensi atau pembicaraan yang tidak relevan, atau neologisme;

c) Perilaku katatonik, seperti keadaan gaduh-gelisah (excitement), posisi tubuh tertentu (posturing), atau fleksibilitas cerea, negativisme, mutisme, dan stupor;

d) 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;

3) Adanya gejala-gejala khas tersebut di atas telah berlangsung selama kurun waktu satu bulan atau lebih (tidak berlaku untuk setiap fase nonpsikotik prodromal)

4) Harus ada suatu perubahan yang konsisten dan bermakna dalam mutu keseluruhan (*overall quality*) dan beberapa aspek perilaku pribadi (*personal behavior*), bermanifestasi sebagai hilangnya minat, hidup tak bertujuan, tidak berbuat sesuatu sikap larut dalam diri sendiri (*self absorbed attitude*), dan penarikan diri secara sosial

2.1.6 Penatalaksanaan Skizofrenia

Secara umum penanganan gangguan skizofrenia dibagi menjadi terapi farmakologi dan non-farmakologi. Terapi farmakologi skizofrenia mengalami kemajuan pesat terutama setelah ditemukan obat antipsikotika generasi kedua (APG-II). Obat APG-II mempunyai kelebihan dan keterbasan. Orang dengan skizofrenia (ODS) lebih nyaman dengan APG-II karena kurangnya efek samping ekstrapiramidal, misalnya distonia, parkinsonisme, dan akatisia. Manfaatnya lebih terasa pada penggunaan jangka panjang karena jarang terjadi tardive diskinesia. Outcome jangka panjangnya lebih baik sehingga ia dapat memfasilitasi keberhasilan terapi

psikososial dan rehabilitasi. Di samping kelebihanannya, APG-II mempunyai keterbatasan yaitu risiko efek samping penambahan berat badan, diabetes dan gangguan kardiovaskuler. (Kaplan & Sadock's, 2022; Kusumawardhani, 2011; Stępnicki, 2018)

Terapi somatik pada skizofrenia meliputi tiga fase yaitu fase akut, stabilisasi dan stabil atau rumatan. (Kusumawardhani, 2011; Patel et al., 2014; Stępnicki, 2018)

1. Fase akut. Ditandai dengan gejala psikotik yang membutuhkan penatalaksanaan segera. Gejalanya dapat terlihat pada episode pertama atau ketika terjadinya kekambuhan skizofrenia. Fokus terapi pada fase akut yaitu untuk menghilangkan gejala psikotik. Fase akut biasanya berlangsung selama 4-8 minggu. Tujuan terapi pada fase akut adalah mencegah ODS melukai dirinya atau orang lain, mengendalikan perilaku yang merusak, mengurangi beratnya gejala psikotik dan gejala terkait lainnya, misalnya agitasi, agresi, dan gaduh gelisah. Langkah pertama yang harus dilakukan adalah berbicara kepada ODS dan memberinya ketenangan. Langkah selanjutnya yaitu keputusan untuk memulai pemberian obat oral. Pengikatan atau penempatan ODS di ruang isolasi (seklusi) mungkin diperlukan dan hanya dilakukan bila ODS berbahaya terhadap dirinya dan orang lain serta bila usaha restriksi lainnya tidak berhasil. Pengikatan tersebut hanya boleh untuk sementara yaitu sekitar dua-empat jam dan ini digunakan untuk memulai pengobatan. Setelah mendapat obat, biasanya ODS akan

lebih tenang. Meskipun terapi oral lebih baik, pilihan obat injeksi untuk mendapatkan awitan kerja yang lebih cepat serta hilangnya gejala dengan segera perlu dipertimbangkan. Jenis terapi yang diberikan adalah APG I dosis terapi seperti Haloperidol injeksi 12.5-20 mg/hari, atau dengan menggunakan jenis APG II injeksi bila tersedia seperti Olanzapin dosis 10 mg/kali injeksi dan aripriprazole dosis 9.75 mg/kali injeksi. Intervensi psikososial pada fase akut bertujuan untuk mengurangi stimulus yang berlebihan, stresor lingkungan dan peristiwa-peristiwa kehidupan. Memberikan ketenangan kepada ODS atau mengurangi keterjagaan (arousal) melalui komunikasi yang baik, memberikan dukungan atau harapan, menyediakan lingkungan yang nyaman, tidak menuntut, toleran, hubungan yang bersifat suportif dengan klinikus dan tim yang memberi layanan perawatan, perlu dilakukan.

2. Fase Stabilisasi. Risiko kekambuhan sangat tinggi pada fase ini terutama bila obat dihentikan atau ODS terpapar dengan stresor. Selama fase stabilisasi, fokus terapi adalah konsolidasi pencapaian terapeutik. Dosis obat pada fase stabilisasi sama dengan pada fase akut. Fase ini berlangsung paling sedikit enam bulan setelah pulihnya gejala akut. Tujuan terapi adalah mengurangi stres pada ODS dan memberikan dukungan untuk mengurangi kekambuhan, meningkatkan adaptasi ODS terhadap kehidupan dalam masyarakat, memfasilitasi pengurangan gejala secara terusmenerus dan konsolidasi remisi, dan meningkatkan

proses penyembuhan. Bila ODS memiliki perbaikan dengan obat tertentu, obat tersebut dapat dilanjutkan dan dipantau selama enam bulan. Penurunan dosis atau penghentian pengobatan pada fase ini dapat menyebabkan kekambuhan. Penilaian efek samping yang sudah terlihat pada fase akut secara terus-menerus perlu dilakukan. Selain itu, penyesuaian farmakoterapi untuk mengurangi efek samping yang dapat menyebabkan ketidakpatuhan terhadap pengobatan dan kekambuhan perlu pula dipertimbangkan. Pada fase ini pendekatan psikososial ditujukan untuk meningkatkan keterampilan orang dengan skizofrenia dan keluarga dalam mengelola gejala. Sifat pendekatan lebih luwes, mengajak orang dengan skizofrenia untuk mengenali gejala-gejala, melatih cara mengelola gejala, melatih kemampuan merawat diri, mengembangkan kepatuhan menjalani pengobatan. Teknik intervensi perilaku bermanfaat untuk diterapkan pada fase ini.

3. Fase selanjutnya adalah fase stabil atau rumatan. Penyakit pada fase ini dalam keadaan remisi. Target terapi pada fase ini adalah untuk mencegah kekambuhan dan memperbaiki derajat fungsi. Setelah ODS mencapai fase stabil atau fase terapi rumatan, perencanaan terapi jangka panjang untuk mengurangi risiko kekambuhan, memantau dan mengurangi beratnya efek samping obat, perlu dilakukan. Mempertahankan pengobatan yang terus-menerus dikaitkan dengan rendahnya kekambuhan. Klinikus hendaklah mendiskusikan dengan ODS risiko jangka panjang terapi rumatan obat yang sedang digunakan.

Selain itu, dampak kekambuhan, misalnya efek kekambuhan terhadap fungsi sosial, pekerjaan, perilaku yang berbahaya akibat kekambuhan, risiko terjadinya resisten terhadap pengobatan perlu pula diinformasikan). Bila ada keputusan untuk menghentikan pengobatan, penghentian harus berangsur-angsur (misalnya, penurunan dosis sekitar 10% per bulan). Klinikus hendaklah mengedukasi ODS dan keluarga mengenai tandatanda awal kekambuhan dan memberikan edukasi tindakan yang harus dilakukan bila gejala awal ini terlihat. Pada fase ini intervensi psikososial bervariasi tergantung pada status fungsional dari masing-masing orang dengan skizofrenia. Tujuan dari intervensi psikososial pada fase stabil adalah untuk mempersiapkan orang dengan skizofrenia kembali pada kehidupan bermasyarakat. Modalitas rehabilitasi spesifik seperti terapi remediasi kognitif, pelatihan keterampilan sosial, dan terapi vokasional, cocok untuk diterapkan pada fase ini. Pada fase ini orang dengan skizofrenia dan keluarga juga diajarkan mengenali dan mengelola gejala prodromal, sehingga mereka mampu mencegah kekambuhan berikutnya

2.2 Risperidone

2.2.1 Farmakokinetik dan Farmakodinamik

Risperidone adalah antipsikotik generasi kedua yang dengan afinitas tinggi untuk beberapa reseptor, termasuk 5-HT_{2A} serotonin, D₂ dopamin, 1, 2 adrenergik, dan reseptor histamin. Risperidone telah banyak digunakan dalam pengobatan skizofrenia akut dan kronis dan dapat meredakan gejala

skizofrenia serta meningkatkan fungsi sosial dan individu (Chen *et al.*, 2020). Setelah pemberian oral, risperidone hampir sepenuhnya diserap di saluran gastrointestinal dengan hanya 1% dari dosis yang ditemukan dalam tinja sebagai obat yang tidak berubah. Bioavailabilitas absolut risperidone adalah 70% dan relatif bioavailabilitas oral dari tablet adalah 94% jika dibandingkan dengan larutan. Pengikatan protein plasma risperidone adalah 90% dan metabolit aktifnya, 9-hidroksi-risperidon sebesar 77%. Waktu paruh plasma ($t_{1/2}$) risperidon adalah 3 jam pada metabolisme ekstensif dan 20 jam pada metabolisme buruk, yang kontras dengan waktu paruh 24 dari 21 jam pada metabolisme ekstensif dan 30 jam pada metabolisme buruk. Pemberian makanan mempengaruhi farmakokinetik secara substansial dan alkohol tidak dianjurkan. Nilai klirens untuk risperidone adalah 4,6 L/jam (Chopko & Lindsley, 2018).

Profil farmakologis risperidone ditandai dengan afinitas yang sangat tinggi untuk reseptor serotonin 5-HT_{2A} dan afinitas yang cukup tinggi untuk reseptor dopamin D₂, reseptor histamin H₁, dan reseptor 1- dan 2-adrenergik. Risperidon memiliki afinitas 10-20 kali lipat lebih besar untuk reseptor 5-HT_{2A} dari pada reseptor D₂. Tidak seperti antipsikotik lainnya, risperidon tidak memiliki afinitas terhadap reseptor muskarinik dan oleh karena itu tidak menghasilkan efek samping antikolinergik (Chopko & Lindsley, 2018).

2.2.2 Dosis

Setiap rejimen dosis harus dikalibrasi untuk mencapai efek menguntungkan sebesar mungkin dan meminimalkan efek samping obat. Pada pasien psikosis episode pertama merespon dengan baik terhadap dosis 2-4 mg/hari. Rentang dosis 4-6 mg/hari optimal untuk respon klinis dan tolerabilitas pada sebagian besar pasien skizofrenia. Pasien yang menerima kurang dari 4 mg/hari menghentikan risperidon karena respons yang tidak memadai, sementara pasien yang menerima 10 mg/hari menghentikan terapi karena insiden efek samping yang lebih tinggi, terutama gangguan gerakan (Madaan, 2009).

Dosis risperidone pada skizofrenia dijelaskan sebagai berikut (McNeil *et al.*, 2022):

1. Episode pertama, usia di bawah 65 tahun: 1 sampai 3 mg/hari per oral dalam satu atau dua dosis terbagi. Start 1 mg setiap hari, kemudian tingkatkan dosis 0,5 mg setiap hari setiap enam hingga tujuh hari untuk menargetkan 2 mg setiap hari. Dosis maksimum adalah 16 mg setiap hari, tetapi dosis harian diatas 4 mg per hari jarang lebih efektif.
2. Dosis pemeliharaan, usia di bawah 65 tahun: 1 sampai 4 mg/hari secara oral dibagi menjadi satu atau dua dosis. Start pada 1 hingga 2 mg setiap hari, kemudian tingkatkan dosis sebesar 0,5 mg per hari setiap tiga hingga tujuh hari untuk menargetkan 4 mg setiap hari. Dosis maksimum adalah 16 mg setiap hari, tetapi dosis yang

melebihi 4 mg per hari jarang lebih efektif.

3. Usia 65 dan lebih tua: 1 sampai 4 mg/hari secara oral dibagi menjadi satu atau dua dosis. Start pada 0,25 hingga 0,5 mg setiap hari, kemudian tingkatkan dosis sebesar 0,5 mg per hari setiap enam hingga tujuh hari untuk menargetkan 2 mg setiap hari. Dosis maksimum adalah 16 mg setiap hari, tetapi dosis yang melebihi 4 mg per hari jarang lebih efektif.

2.2.3 Indikasi dan Kontraindikasi

Risperidone disetujui oleh FDA untuk pengobatan skizofrenia (dewasa, remaja berusia 13-17 tahun), gangguan bipolar I baik sendiri atau dalam kombinasi dengan lithium atau valproate (dewasa, anak-anak/remaja berusia 10-17 tahun), dan iritabilitas terkait autisme (dewasa, anak-anak/remaja berusia 5-16 tahun) (Chopko & Lindsley, 2018). Risperidone tidak boleh diberikan jika diketahui ada alergi/hipersensitivitas terhadap risperidone atau paliperidone (metabolit risperidone). Gangguan persepsi persisten halusinogen merupakan kontraindikasi relatif untuk risperidone karena menimbulkan panik dan gejala visual meningkat (McNeil *et al.*, 2022).

2.2.4 Efek Samping

Efek samping risperidone seperti: mengantuk, nafsu makan meningkat, kelelahan, rinitis, infeksi saluran pernapasan atas, muntah, batuk, inkontinensia urin, peningkatan air liur, sembelit, demam, Parkinsonisme, distonia, sakit perut, cemas, mual, pusing, mulut kering,

tremor, ruam, akatisia, dan dispepsia. Reaksi merugikan yang umum dialami dari penghentian riperidone adalah mengantuk, mual, sakit perut, pusing, muntah, agitasi, dan akatisia. Peningkatan kadar prolaktin dapat terjadi pada antagonisme dopaminergik dan dapat menyebabkan serangkaian gejala, seperti galaktorea, ginekomastia, gangguan menstruasi, disfungsi seksual, infertilitas, hirsutisme, dan osteopenia pada orang dewasa, serta gangguan pertumbuhan dan pematangan seksual pada anak-anak (Chopko & Lindsley, 2018).

Kerja risperidone sebagai agonis pada 5HT_{1A}, antagonis 5HT_{2C} dan antagonis alfa adrenergik-2 diduga memediasi efek antidepresan pada obat ini (Chopko & Lindsley, 2018).

2.3 Peran Sitokin Pada Pasien Skizofrenia

Satu kelompok komponen sistem kekebalan yang mempengaruhi otak melalui beberapa mekanisme adalah sitokin yang diproduksi di luar sistem saraf pusat (SSP). Sitokin perifer dalam sirkulasi, dapat mengakses SSP dan mempengaruhinya melalui empat cara utama: (1) mengikat transporter spesifik, (2) merangsang fiber vagal aferen, (3) mengakses area seperti organ circumventricular, dan (4) melewati penghalang darah-otak (BBB) rusak yang memiliki permeabilitas meningkat.

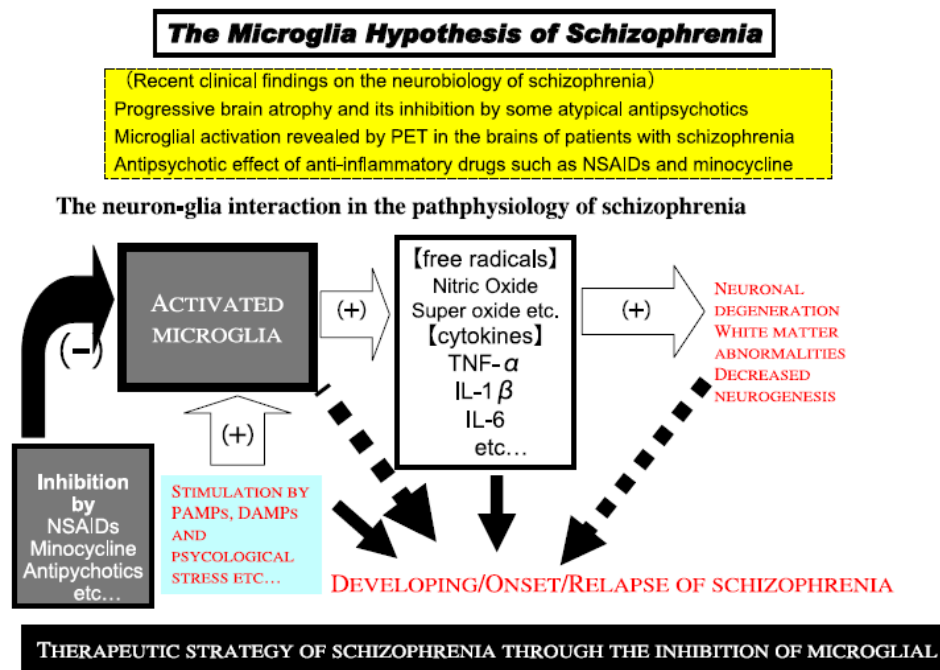
Selain sitokin perifer, mikroglia, astrosit, sel endotel, dan bahkan neuron dapat menghasilkan berbagai sitokin di dalam SSP. (Momtazmanesh et al., 2019) Implikasi klinis dari penyelidikan kadar sitokin pada pasien skizofrenia meliputi diagnosis dini, pengembangan target

terapi baru, untuk memilih protokol terapeutik terbaik, memprediksi prognosis dan respons pengobatan. (Momtazmanesh et al., 2019). Komponen seluler imunitas termasuk neutrofil, basofil dan eosinofil, monosit dan makrofag, sel dendritik dan sel pembunuh alami (NK), yang mengenali dan meningkatkan pertahanan melawan patogen tetapi kurang beradaptasi dibandingkan dengan lainnya. komponen Bawaan humoral terdiri dari protein fase akut seperti protein C-reaktif (CRP), sitokin seperti interleukin-6 (IL-6). (Upthegrove and Khandaker, 2020) Namun, sitokin sering memiliki efek pleotropik, seperti, IL-6 memiliki sifat pro dan anti inflamasi. Sangat penting efek IL-1 β , IL-6, sIL2r dan TNF α , menunjukkan peningkatan sitokin ini pada pasien psikosis episode pertama/First Episode Psychosis (FEP), dibandingkan dengan kontrol, tidak terkait dengan obat antipsikotik.

Mikroglia adalah reservoir utama sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 β , TNF- α , dan IFN- γ dan bertindak sebagai sel penyaji antigen di sistem saraf pusat. Terlepas dari kenyataan bahwa mikroglia menyumbang <10% dari total sel otak, mereka merespons dengan cepat bahkan perubahan patologis kecil di otak dan dapat secara langsung berkontribusi pada degenerasi saraf dengan memproduksi berbagai sitokin proinflamasi dan stres oksidatif. Sitokin dan ROS diaktivasi oleh damage-associated molecular pattern molecules (DAMP) seperti ATP dan high-mobility group box 1 (HMGB1) serta molekul pola asosiasi patogen/ pathogenassociated molecular pattern molecules (PAMP) seperti lipopolisakarida (LPS).

Dengan demikian, mereka dapat memicu respons inflamasi non-infeksius. (Monji et al., 2013)

Sebaliknya, interaksi antara neuron dan mikroglia dilaporkan mengatur keseimbangan antara sinaptogenesis dan apoptosis neuron selama perkembangan dan cedera otak. Peradangan pada sistem saraf pusat dapat merusak neurogenesis hippocampal dewasa. Efek negatif peradangan pada diferensiasi dan kelangsungan hidup sel saraf dimediasi oleh mikroglia-TNF- α dan oksida nitrat (NO). Sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 β dan TNF- α telah dilaporkan menghambat neurogenesis in vivo (Monji et al., 2013)



Gambar 2.8 Skema “the microglial hypothesis of schizophrenia (Monji et al., 2013)

Sitokin ini memainkan peran kunci mengatur respons imun bawaan; IL-1 β dan TNF- α bertanggung jawab untuk merangsang produksi IL-6, sedangkan IL-6 memberi sinyal hepatosit untuk menghasilkan fase akut protein seperti CRP. Menilai 40 studi, mereka menemukan IL-1 β , IL-6 dan TGF- β meningkat pada fase akut penyakit dan berkurang dengan pengobatan yang berhasil. IL-6 berkorelasi dengan tingkat total psikopatologi di dua dari lima studi (Miller et. al., 2013).

TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 adalah sitokin proinflamasi multifungsi yang disekresikan terutama melalui monosit dan makrofag. Ketiga sitokin ini memainkan peran kunci dalam memoderasi peristiwa yang terlibat dalam imunitas dan inflamasi. Peran kunci dari TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 dalam mengatur transmisi rangsangan metabolisme sel neuron dan neurotransmitter menjadikannya kandidat primer untuk patogenesis skizofrenia. (Luo et al., 2019). Peningkatan kadar IL-6 dan IFN- γ dikaitkan dengan resistensi pengobatan (tidak mencapai kriteria remisi) (Momtazmanesh et al., 2019).

Pada penelitian terhadap pasien depresi (n = 12) dan skizofrenia (n = 32) selama keadaan akut penyakit dan setelah remisi sekitar 8 minggu setelah masuk dan dibandingkan dengan kontrol yang sehat (n = 12), konsentrasi sitokin seperti Interleukin-6 (IL-6) plasma telah dilaporkan meningkat pada pasien depresi dan skizofrenia dan pada orang sehat, setelah stres. (Frommberger et al., 1997). Tingkat sitokin tampaknya berkorelasi dengan durasi penyakit dan keparahan gejala. Tingkat IL-6, IL-

8, IFN- γ , IL-2 terkait dengan respons pengobatan. Penderita kronis skizofrenia menunjukkan peningkatan konsentrasi serum IL-6, TNF- α , sIL-2R, IL-1 β , dan IL-18 pada keadaan relaps akut. (Luo et al., 2019) (Momtazmanesh et al., 2019). Skizofrenia dan orang yang mengalami gejala singkat atau ringan (secara klasik digambarkan sebagai tahap prodromal) adalah dianggap berisiko tinggi klinis/Clinical High Risk (CHR) untuk penyakit tersebut. Pada kerabat yang berisiko, telah dilaporkan tingkat reseptor IL-2 terlarut (sIL-2r) dalam serum lebih tinggi, IL-10 dan IFN- γ lebih rendah. Untuk FEP, peningkatan yang signifikan pada serum IL-1 β , sIL-2r, IL-6, IL-12, TNF- α , TGF- β , dan IFN- γ , bersama dengan penurunan IL-10 pada relaps akut. Di dalam meta-analisis, IL-1 β , IL-6, dan TGF- β bisa menjadi penanda, mengingat levelnya yang naik dalam episode akut diikuti dengan normalisasi di bawah pengobatan antipsikotik, sementara IL-12, IFN- γ , TNF- α , dan sIL-2R diusulkan untuk menjadi "penanda sifat", karena levelnya dipertahankan setelah perawatan. (Trovão et al., 2019).

Negative symptoms		Positive symptoms		Cognitive/intelligence abilities		Total PANSS/RBANS/CGI score		Incidence of depression	Incidence of aggressive behavior
Positive correlation	Negative correlation	Positive correlation	Negative correlation	Positive correlation	Negative correlation	Positive correlation	Negative correlation	Positive correlation	Positive correlation
IL-6	IL-2 (TH1)	IL-6	TNF- α	IL-33	IL-6	IL-6	TNF- α (only in chronic patients)	IL-4	IL-17
TNF- α	IL-17	IL-1 β		TNF- α	IL-FA	IL-8			IL-10
IL-8	IL-10	IL-33		IL-2	IL-12	sIL-2R			
IL-1 β (PI)		IL-17		IL-10		IL-1 β			
IFN- γ (TH-1)						IFN- γ (only in FEDN patients)			
IL-4(TH2)						IL-13			
TGF- β						IL-10			
IL-10						TGF- β 1			
						IL-17			

IL, interleukin; TNF, tumor necrosis factor; TGF, transforming growth factor; IFN, interferon; PANSS, The Positive and Negative Syndrome Scale; RBANS, The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status; CGI, Clinical Global Impression.

Tabel 2.1 Hubungan antara sitokin dan gejala klinis pasien skizofrenia (Momtazmanesh et al., 2019)

Mengenai nilai biomarker dari sitokin memainkan peran pleiotropik, dari pensinyalan imunitas untuk mengatur neurogenesis awal, pematangan dan neuroplastisitas. Peningkatan TNF- α telah terlibat dalam penurunan neurogenesis hipokampus, sebagaimana peningkatan IL-6 dan IL-8 dalam pengurangan volume otak pada skizofrenia. IL-6 meningkat pada anak-anak dan individu yang berisiko premorbid adalah kemudian dikaitkan dengan skizofrenia di kehidupan dewasa. (Trovão et al., 2019)

Pasien dengan peningkatan kadar IL-6, IL-8, dan IL-4 cenderung memiliki durasi penyakit yang lebih lama dan rawat inap lebih lama. Selain itu, tingkat IL-6, IL-1 β , IL-33, dan IL-17 yang lebih tinggi dikaitkan dengan gejala positif yang lebih parah. Pada pasien kronis menggunakan dosis antipsikotik yang stabil, penurunan kadar TNF- α juga terkait dengan gejala positif yang lebih parah, sementara tidak ada korelasi yang ditemukan pada pasien first-episode and drug-naive (FEDN). Gejala negatif yang buruk terlihat pada pasien dengan peningkatan kadar IL-6, TNF- α , IL-1 β , IL-8, IFN- γ , IL-4, dan TGF- β serta penurunan kadar IL-2 dan IL-17. Menariknya, korelasi antara TNF- α dan IL-1 β serta gejala negatif hanya terlihat pada pasien kronis dan tidak dilaporkan pada pasien FEDN. (Momtazmanesh et al., 2019) Individu dengan skizofrenia memiliki tingkat TNF- α dan IL-6 yang lebih tinggi. Usia tidak terkait dengan tingkat sitokin, dan hubungan usia tidak berbeda antara kelompok diagnostik. Wanita memiliki tingkat IL-6 yang lebih tinggi. Tingkat IL-6 adalah secara signifikan berkorelasi dengan

BMI, dan pada pasien skizofrenia, dengan mental yang lebih buruk dan kesejahteraan fisik. Gejala Positif yang lebih buruk dikaitkan dengan tingkat IL-6 yang lebih tinggi. (Lee et al., 2017) Setelah pengobatan, konsentrasi IL-6 pada pasien keluar RS secara signifikan berkurang dibandingkan dengan pada pasien rawat inap. Studi pada 68 pasien dengan skizofrenia kronis saat masuk dan keluar serta 80 pasien kontrol. PANSS digunakan untuk menganalisis gejala psikosis pasien. (Luo et al., 2019) Tingkat TNF- α dan IL-6 dianalisis di sebagian besar penelitian (masing-masing 97 dan 156 total studi). Diusulkan agar sitokin ini bisa menjadi penanda inflamasi yang bergantung pada keadaan, sembuh dengan pengurangan gejala. Kadar IL-6 dan TNF- α juga berhubungan dengan penganiayaan masa kanak-kanak, jadi sitokin ini juga bisa menjadi penanda sifat psikosis. (Upthegrove and Khandaker, 2020)

2.3.1 Dampak Neuroinflamasi Pada Neurotransmitter Skizofrenia

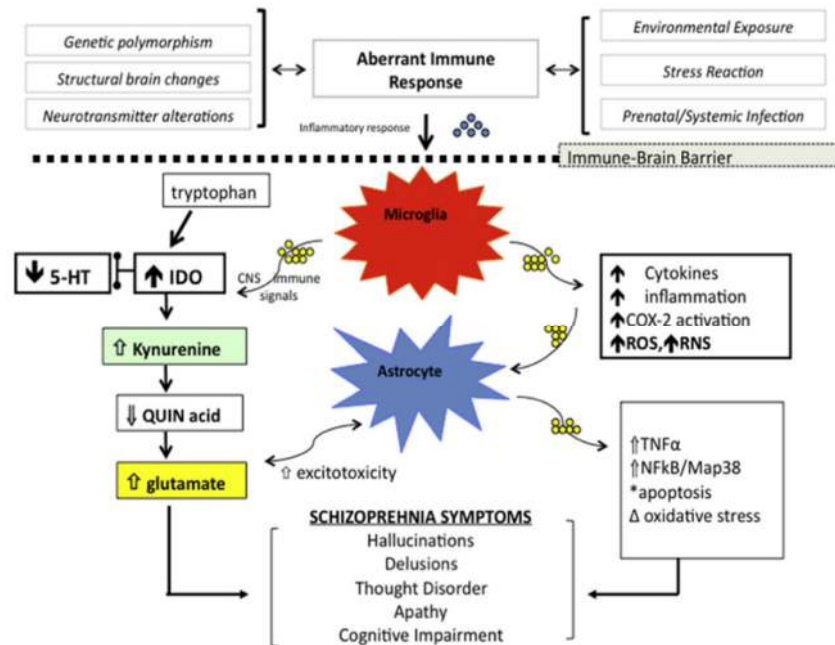
Tidak ada keraguan bahwa disfungsi sistem dopamin terlibat dalam patogenesis skizofrenia, meskipun mekanismenya belum jelas dan obat antipsikotik antidopaminergik masih menunjukkan efek terapeutik yang tidak memuaskan. IL-1 β , yang dapat menginduksi konversi sel progenitor mesencephalik tikus menjadi fenotipe dopaminergik, dan IL-6, yang sangat efektif dalam mengurangi kelangsungan hidup neuron serotonergik otak janin, tampaknya memiliki pengaruh penting pada perkembangan sistem neurotransmitter yang terlibat dalam skizofrenia, meskipun spesifitas sitokin ini adalah bahan diskusi.

Stimulasi imun ibu selama kehamilan terbukti meningkatkan jumlah neuron dopaminergik mesencephalik di otak janin; peningkatan itu mungkin terkait dengan kelebihan dopaminergik di otak tengah. Patogen persisten mungkin merupakan faktor kunci yang mendorong ketidakseimbangan reaksi imun. Namun demikian, banyak pertanyaan tentang bagaimana imunitas dan patologi imun terlibat dalam infeksi virus tetap tidak terjawab (Tanra et al, 2022).

Banyak bukti tampaknya menunjukkan bahwa kurangnya neurotransmisi glutamatergik, yang dimediasi melalui antagonisme NMDA, adalah mekanisme kunci dalam patofisiologi skizofrenia. Satu-satunya antagonis reseptor NMDA yang diketahui terjadi secara alami di SSP manusia adalah asam kynurenik, salah satu dari setidaknya tiga produk antara neuroaktif dari jalur kynurenine. Respon imun tipe 2 yang dominan menghambat enzim *indoleamine 2,3-dioxygenase* (IDO), menghasilkan peningkatan produksi asam kynurenik pada skizofrenia dan antagonis reseptor NMDA.

Penemuan antibodi reseptor NMDA baru baru ini pada skitar 10% pasien skizofrenia akut (tanpa pengobatan) sangat menarik dalam hal ini. Perbedaan dalam temuan mengenai asam kynurenik pada skizofrenia, bagaimanapun harus didiskusikan. Peningkatan asam kynurenik terutama telah dijelaskan di CSF, di otak pasien skizofrenia dan pada hewan model skizofrenia. Namun, tidak ada peningkatan kadar asam kynurenik yang diamati dalam darah tepi pasien skizofrenia episode pertama dan kelompok

pasen skizofrenia lainnya. Dalam model hewan toksoplasma hubungan antara IDO, infeksi, metabolit kynurenin, dan skizofrenia dicontohkan (Muller et al, 2015).



Gambar 2.9 : Neuroinflammatory mechanism involved in schizophrenia and linked through kynurenine pathway (CRP-C-reactive protein; IDO-indoleamine 2,3-dioxygenase; 5-HT-serotonin; RNS-reactive nitrogen species; ROS-reactive oxygen species) (Watkins & Andrews., 2016).

Sebuah studi epidemiologi besar dengan jelas menunjukkan bahwa infeksi berat dan gangguan autoimun merupakan faktor risiko skizofrenia. Studi genetik telah menunjukkan sinyal kuat untuk skizofrenia pada kromosom 6p22.1, di wilayah yang terkait dengan sistem antigen leukosit manusia (HLA) dan fungsi kekebalan lainnya. Garis bukti lain menunjukkan bahwa stres kronis dikaitkan dengan aktivasi kekebalan. Model kerentanan-stress-inflamasi skizofrenia mencakup kontribusi stres atas dasar peningkatan kerentanan genetik untuk patogenesis skizofrenia, karena

stres dapat meningkatkan sitokin pro-inflamasi dan bahkan berkontribusi pada keadaan pro-inflamasi yang bertahan lama. Perubahan imun mempengaruhi neurotransmisi dopaminergik, serotonergik, noradrenergik, dan glutamatergik. Sistem kekebalan yang diaktifkan pada gilirannya mengaktifkan enzim *indoleamine 2,3-dioxygenase* (IDO) dari metabolisme triptofan yang mempengaruhi neurotransmisi serotonergik dan glutamatergik melalui metabolit neuroaktif seperti asam kynurenin.

Hilangnya volume sistem saraf pusat yang dijelaskan dan aktivasi mikroglia, yang keduanya telah ditunjukkan dengan jelas dalam studi neuroimaging pasien skizofrenia, cocok dengan asumsi proses neurotoksik inflamasi (tingkat rendah). Dukungan lebih lanjut untuk hipotesis inflamasi berasal dari manfaat terapeutik obat anti-inflamasi. Metaanalisis telah menunjukkan efek menguntungkan dari penghambat siklooksigenase-2 pada tahap awal skizofrenia. Selain itu, efek antiinflamasi intristik, dan imunomodulator dari obat antipsikotik telah diketahui sejak lama. Efek antiinflamasi dari antipsikotik, efek terapeutik dari senyawa antiinflamasi, temuan genetik, biokimia, dan imunologis menunjukkan peran utama peradangan pada skizofrenia (Kaplan & Sadock's, 2022).

Neuroinflamasi kronis merupakan salah satu yang memainkan peran atas patofisiologi skizofrenia. Paparan infeksi atau disfungsi sistem imun pada awal kehidupan dapat menginduksi sensitisasi atau efek *preconditioning*. Paparan imunologis saat prenatal seperti kelahiran preterm, preeklamsi atau saat neonatal seperti asfiksia menyebabkan

reaksi eksaserbasi yang menurunkan kondisi imunologis atau non-imunologis dikemudian hari. Hal ini tidak hanya mengganggu kekebalan, namun juga menjadi faktor resiko munculnya psikosis atau skizofrenia. Terapi adjuvan dengan antiinflamasi non steroid dapat memperbaiki psikopatologi secara signifikan dan level sitokin pada baseline dapat digunakan sebagai respon terapi. (Meyer et al., 2011)

2.4 Interleukin- 1 Beta

Interleukin-1 (IL-1) merupakan keluarga protein yang disekresikan kecil dan memiliki berbagai peran penting dalam respon imun. IL-1 memiliki keluarga ligan yang lebih luas, yang hingga saat ini, berisi 11 ligan yang dikenal seperti IL-1 α , IL-1 β , IL-18, IL-33, IL-36a, IL-36b, IL-36g, IL-1RN, IL-36Ra, IL-38 dan IL-37. Interleukin-1 β (IL-1 β) adalah sitokin proinflamasi yang kuat yang sangat penting untuk respons imun organisme terhadap infeksi dan cedera. Ini juga merupakan karakteristik terbaik dan paling banyak dipelajari dari 11 jenis ligan IL-1. IL-1 β diproduksi dan disekresikan oleh berbagai sel jenis meskipun sebagian besar penelitian telah difokuskan pada produksi dalam sel-sel sistem imun bawaan, seperti monosit, makrofag dan sel dendritik (Akdis et al., 2016; Etti & Assy, 2018; Lopez-Castejon & Brough, 2011a).

IL-1 β diekspresikan sebagai prekursor tidak aktif 31-kDa, sebagian besar sebagai respons terhadap rangsangan inflamasi. IL-1 β diproduksi tanpa urutan sinyal dan tidak mengikuti rute sekresi protein konvensional, melainkan melalui satu atau lebih jalur sekresi non-konvensional.

Sel prima bereaksi terhadap PAMP(*pathogen associated molecular patterns*) atau DAMP (*danger associated molecular pattern*, molekul endogen yang dilepaskan dari sel mati) untuk menginduksi pemrosesan dan sekresi molekul IL-1 β aktif.(Lopez-Castejon & Brough, 2011)

IL-1 berikatan dengan reseptor IL-1Rs dengan afinitas tinggi yang memungkinkan konsentrasi yang relatif rendah dari sitokin IL-1 yang diberikan untuk memicu respons fisiologis. IL-1 β secara istimewa berikatan dengan reseptor IL-1 RII (Akdis et al., 2016; Etti & Assy, 2018). Pada individu dewasa sehat, kadar serum IL-1 β berkisar antara 0,5 hingga 12 pg/ml (Zhu et al., 2018).

2.4.1 Interleukin 1 Beta (IL-1 β) dan Skizofrenia

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-1 β , IL-2, IL-6, dan TNF- α (Miller et al., 2011).

Skizofrenia disebabkan oleh disfungsi sirkuit dopaminergik dan glutamatergik otak dan diketahui bahwa IL-1 β dapat menginduksi konversi sel progenitor mesensefalik tikus menjadi fenotipe dopaminergik.

Sehubungan dengan neurotransmisi glutamat, aksi dari IL-1 β dapat mencakup komponen eksitatorik dan inhibitorik, berpotensi berperan pada pensinyalan otak antar sel atau mengubah ekspresi gen yang mengkode enzim yang mengatur neurotransmisi glutamat (Reale et al., 2021).

Beberapa studi menunjukkan bahwa IL-1 β memainkan peran penting dalam etiologi dan patofisiologi skizofrenia. Sebuah studi mengusulkan keterlibatan IL-1 β dalam tautan yang mungkin antara pajanan infeksi pada prenatal dan skizofrenia. Peningkatan pelepasan IL-1 β oleh monosit perifer telah dijelaskan pada pasien dengan skizofrenia. Kadar IL-1 β pada cairan serebrospinal secara nyata meningkat dan dihipotesiskan sebagai aktivasi sistem imun di SSP pada pasien skizofrenia episode pertama (Reale et al., 2021).

Pada sebuah studi metaanalisis menunjukkan kadar IL-1 β meningkat pada kasus psikotik episode pertama dan kasus kambuh sehingga dapat dijadikan sebagai marker kondisi skizofrenia. Metaanalisis lain menunjukkan bukti peningkatan kadar IL-1 β pada kasus skizofrenia episode pertama tanpa pengobatan. Pada metaanalisis selanjutnya menunjukkan bahwa kadar IL-1 β meningkat pada kasus psikotik episode pertama, kasus kambuh dan pada kasus skizofrenia yang kronik (Goldsmith & Rapaport, 2020; Miller et al., 2011; Upthegrove et al., 2014). Peningkatan kadar IL-1 β mungkin terkait dengan skizofrenia kronis bahkan di usia tua (Schmitt et al., 2005).

IL-1 β berperan dalam mengaktifkan ekspresi banyak gen, termasuk gen sitokin, dan meningkatkan sekresi *adrenocorticotropin* (ACTH), sementara perubahan kadarnya dilaporkan dapat mengganggu proses migrasi neuron. IL-1 β memainkan peran penting dalam respon imun karena mempromosikan diferensiasi neuron dopaminergik sel induk saraf dan mengatur perkembangan neuron dopamin neuron. IL-1 β juga berpartisipasi dalam kerentanan jalur selektif terkait dengan neurotoksisitas dopaminergik pada jalur nigrostriatal (Dawidowski et al., 2021; Zhu et al., 2018).

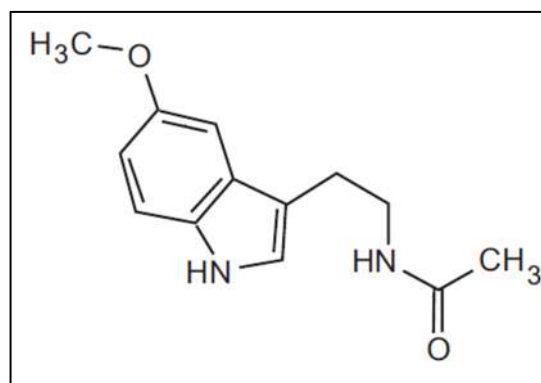
2.5 Melatonin

2.5.1 Biokimia dan Fungsi

Melatonin (*N-acetyl-5-methoxytryptamine*) adalah turunan indolamin dari serotonin yang pertama kali diisolasi pada akhir 1950-an oleh Aron Lerner dkk. Melatonin adalah hormon yang disekresi oleh kelenjar pineal, dan produksinya diatur oleh cahaya dan jaras retino-hipotalamus .(Slominski, 2018) Kelenjar pineal adalah sumber utama melatonin pada manusia tetapi bukan satu-satunya. Melatonin juga disintesis dalam banyak sel dan organ, termasuk retina, saluran pencernaan, dan sumsum tulang. Hormon ini juga ditemukan dalam cairan serebrospinal dan darah. Karena tidak ada penyimpanan melatonin di pineal, maka kadar hormon plasma mencerminkan aktivitas pineal. Produksi melatonin sangat tergantung pada ritme sirkadian yang dihasilkan oleh siklus terang / gelap.(Hardeland, 2012) Irama endogen ditandai oleh tingkat siang hari yang rendah, naik setelah timbulnya gelap hingga ke keluaran tinggi pada malam hari (puncak antara

jam 3 dan 4 pagi), kemudian turun tajam sebelum matahari terbit. Oleh karena itu, hormon ini sering digambarkan sebagai "hormon kegelapan" atau "*dark force*". Ritme biologis dari sekresi melatonin dihasilkan oleh nukleus suprachiasmatic (SCN) (Banach et al., 2011).

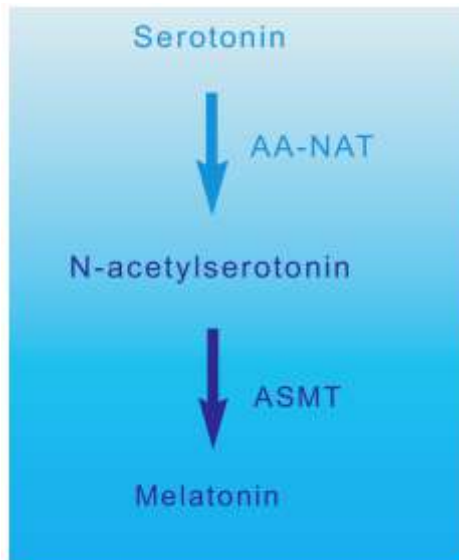
Pada mamalia, informasi tentang kondisi pencahayaan lingkungan diterima oleh retina. Kelenjar pineal mengubah informasi cahaya dari retina menjadi sekresi hormon melatonin, yang meningkat secara nokturnal. Di kelenjar pineal yang responsif terhadap cahaya, penyampaian informasi cahaya tersebut tergantung pada nukleus suprachiasmatic (SCN) di hipotalamus. Kontrol SCN pada ritme sirkadian di jaringan perifer mungkin langsung, dimediasi saraf (sistem saraf otonom) dan tidak langsung, dimediasi hormonal (sekresi melatonin pineal). Aktivitas sirkadian SCN dipengaruhi oleh cahaya yang diterima oleh retina. Dengan tidak adanya cahaya (fase gelap), peningkatan biosintesis melatonin di kelenjar pineal dirangsang oleh sinyal listrik yang berasal dari neuron SCN. (Fumero & Gonzalez, 2013)



Gambar 2.10 Struktur melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine). (Banach et al., 2011)

Melatonin selama bertahun-tahun tetap merupakan hormon manusia yang paling misterius dan terlupakan dengan peran yang tidak sepenuhnya dipahami dan memiliki efek pleiotropik. Melatonin dilepaskan dalam pola sirkadian dengan puncaknya saat malam. Melatonin terutama disintesis oleh pinealosit dari asam amino triptofan, yang dihidroksilasi (oleh triptofan-5-hidroksilase) dalam 5-hidroksitriptofan/5-HTP, kemudian didekarboksilasi (oleh 5-hidroksitriptofan dekarboksilase) dalam serotonin. Dua enzim, yang ditemukan terutama di kelenjar pineal, mengubah serotonin menjadi melatonin serotonin pertama-tama diasetilasi untuk membentuk N-acetylserotonin oleh arylalkylamine-N-acetyltransferase (AA-NAT, juga disebut "Timezyme", adalah laju enzim pembatas untuk sintesis melatonin), dan kemudian N-acetylserotonin dimetilasi oleh acetylserotonin-Omethyltransferase (ASMT, juga disebut hydroxyindole-Omethyltransferase atau HIOMT) untuk membentuk melatonin (Gambar 2.8). Aktivitas AA-NAT dan ASMT dikendalikan oleh proyeksi noradrenergik dan neuropeptidargik ke kelenjar pineal. Norepinefrin, juga disebut noradrenalin, mengaktifkan adenilat siklase yang pada gilirannya mempromosikan enzim biosintesis melatonin, terutama AA-NAT. Setelah disintesis, melatonin dengan cepat dilepaskan ke dalam sirkulasi sistemik untuk mencapai jaringan target pusat dan perifer. Pengaturan ritme tidur-bangun diatur mulai dari sekitar usia 6 bulan, tetapi ritme melatonin mungkin diatur lebih awal, mulai dari usia 3 bulan. Pada usia 3 tahun, stabilisasi

irama ini mulai terlihat. Antara 4 dan 7 tahun, sekresi melatonin nokturnal mencapai nilai tertinggi.(Paprocka et al., 2018, Tordjman et al., 2017)



Gambar 2.11 Melatonin synthesis (AA-NAT: arylalkylamine-N-acetyltransferase; ASMT: acetylserotonin-O-methyltransferase) (Tordjman et al., 2017)

Ada tiga jalur utama degradasi melatonin yang diketahui: (a) jalur katabolik hati klasik yang menghasilkan 6-hidroksimelatonin yang kemudian diekskresikan melalui ginjal sebagai konjugat sulfat; (b) jalur indolik alternatif yang menghasilkan asam asetat 5-metoksiindole atau 5-metoksitriptohol; dan (c) jalur kynuric yang menghasilkan N1-acetyl-N2-formyl-5-kynuramine (AFMK). Selain sifat antioksidan melatonin, AFMK dan N1-acetyl-5-methoxykinuramine (AMK) adalah dua metabolit melatonin penting yang memiliki aktivitas pembersihan radikal yang sangat baik (Favero et al., 2017)

2.5.2 Melatonin dan Sistem Saraf Pusat

Meskipun bukti yang ada saat ini menunjukkan bahwa melatonin memodulasi aktivitas listrik neuron, namun perannya dalam SSP masih belum dipahami sepenuhnya. Melatonin (pada kadar yang sesuai dengan puncak nokturnalnya) dapat menghambat masuknya kalsium ke dalam neuron dan berikatan dengan kompleks kalsium-kalmodulin, sehingga menghambat aktivitas *neuronal nitric oxide synthase* (nNOS), mengurangi produksi NO, dan mengurangi efek eksitatorik dari *N-methyl-D-aspartate* (NMDA). Menurut Acuña-Castroviejo, melatonin menghambat sub tipe NMDA dari reseptor glutamatergik ekstitatorik pada tikus striatum. (Acuna Castroviejo et al., 2012) Selain itu, indoleamin meningkatkan kadar GABA otak dan afinitas reseptor, dan mempotensiasi transmisi inhibitorik otak melalui sinaps GABAergik. Beberapa data menunjukkan keterlibatan ion kalsium dalam efek indoles, dan tampaknya melatonin bekerja sebagai antagonis kanal kalsium tipe L. Efek fisiologis melatonin juga dapat melibatkan penurunan aktivitas dopaminergik striatal melalui reseptor dopamin D1 dan D2, kemudian menghambat pelepasan glutamat. Terakhir, melatonin dapat dimetabolisme tidak hanya menjadi asam kynurenic, tetapi juga menjadi *N1-acetyl-N2-formyl-5-methoxykynuramine* (AFMK), dan *N1-acetyl-5-methoxykynuramine* (AMK). (Hardeland, 2017) Metabolit ini adalah antioksidan yang sangat kuat dan penghambat siklooksigenase-2. Oleh karena itu, mereka dianggap sebagai agen antiinflamasi selektif potensial. Semua mekanisme ini dikaitkan dengan efek sedatif, hipnotik, ansiolitik,

antikonvulsif, dan analgesik dari melatonin.(Banach et al., 2011; Mediavilla et al., 2011)

Melatonin eksogen telah diteliti sebagai pengobatan untuk sejumlah penyakit medis dan bedah, menunjukkan hasil yang menggembirakan. Secara umum, penelitian pada hewan dan manusia menunjukkan bahwa penggunaan melatonin jangka pendek aman, bahkan dalam dosis ekstrim. Hanya efek samping ringan, seperti pusing, sakit kepala, mual dan kantuk telah dilaporkan. Tidak ada penelitian yang menunjukkan bahwa melatonin eksogen harus menyebabkan efek samping yang serius. Demikian pula, studi klinis acak menunjukkan bahwa pengobatan melatonin jangka panjang hanya menyebabkan efek samping ringan yang sebanding dengan plasebo. (Andersen et al., 2016)

2.5.3 Peran Melatonin pada Schizophrenia

Sebuah penelitian yang meneliti kadar melatonin pada pemberian antipsikotik (haloperidol dan Risperidone), pada kedua kelompok studi, kadar melatonin serum pada jam 2:00 lebih rendah daripada kadar melatonin fisiologis normal. Setelah 4 minggu terapi dengan obat antipsikotik konvensional (haloperidol, risperidone), terjadi penurunan melatonin serum dan melatonin urin yang signifikan secara statistik pada kedua kelompok. Dalam studi sebelumnya oleh Robinson et al, peningkatan melatonin nokturnal yang hilang dibuktikan, dan tren tetap tidak berubah meskipun dua bulan pengobatan dengan obat neuroleptik. Hasil penelitian ini menguatkan dengan penelitian sebelumnya dan terbukti bahwa terapi

obat antipsikotik tidak dapat memperbaiki status melatonin serum, melainkan dapat terjadi kerusakan seperti yang ditemukan dalam penelitian ini. AANAT, enzim dalam sintesis melatonin, mengontrol ritme dalam produksi melatonin dan penting untuk fungsi jam sirkadian yang memengaruhi tidur. Dalam kelompok studi kami, kami menemukan penurunan marjinal serum AANAT. Meskipun secara statistik tidak signifikan, temuan ini menunjukkan bahwa obat antipsikotik tidak dapat meningkatkan kadar AANAT. (Maiti et al., 2021)

Secara keseluruhan, indikasi utama melatonin adalah untuk mengobati gangguan tidur berdasarkan efek pengaturan fisiologisnya. Pada pasien dengan skizofrenia, melatonin eksogen menginduksi sekresi melatonin endogen dan meningkatkan efisiensi tidur pada penelitian lain.

Pemberian Melatonin 2 mg pada pasien schizophrenia meningkatkan efisiensi tidur secara signifikan. Akan tetapi latensi tidur, total waktu tidur, durasi bangun setelah tidur, indeks fragmentasi, dan jumlah bangun tidak berbeda signifikan dibandingkan dengan placebo. Dosis Melatonin 3 mg pada pasien dengan schizophrenia paranoid menunjukkan penurunan signifikan jumlah bangun di malam hari dan tidur lebih panjang dibandingkan dengan placebo. Melatonin dilaporkan memiliki efek antioksidan indirek. Pasien schizophrenia secara biologis bersifat lebih oksidasi, kadar melatonin yang rendah merupakan hasil dari reaksi tubuh dalam mengkompensasi kondisi hiperoksidasi. Altschule et al melaporkan bahwa pasien schizophrenia memiliki kadar glutathione yang lebih rendah.

Berdasarkan studi *in vitro*, melatonin berkurang pada 83% oksidasi enzimatis dopamine dan 35.7% auto-oksidasi dopamine. Hartley dan Smith melaporkan bahwa melatonin dapat berfungsi sebagai *scavenger* radikal bebas dan mengurangi laju auto-oksidasi. (Fumero & Gonzalez, 2013)

2.5.4 Efek Melatonin terhadap IL-1 β

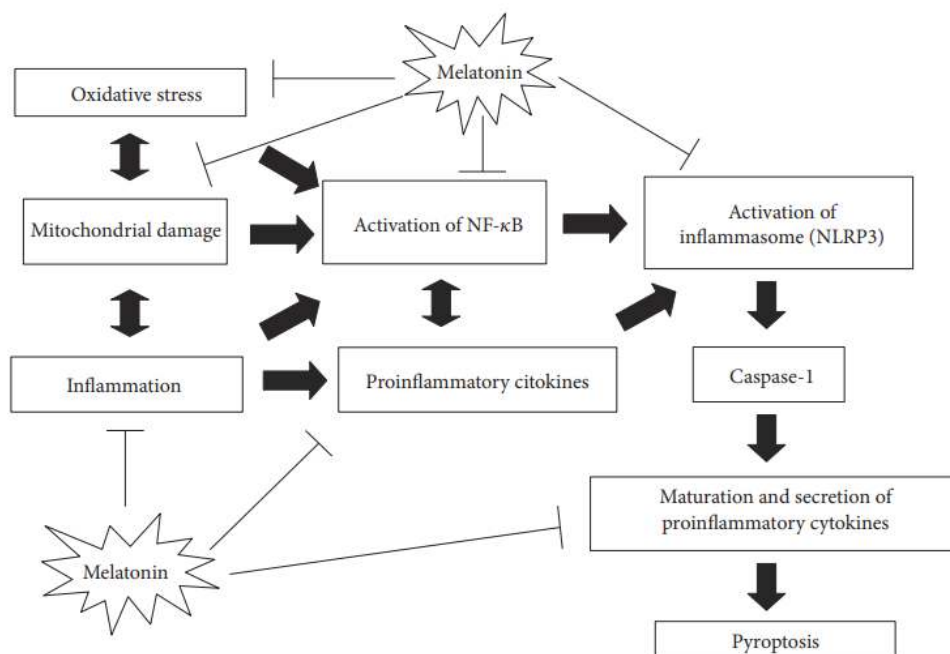
Melatonin adalah antioksidan yang memiliki efek protektif terhadap sel dan jaringan. Melatonin membantu mengatasi stres oksidatif dan mencegah kerusakan akibat radikal bebas. Antioksidan melatonin bekerja dengan cara menangkap radikal bebas dan membantu memperlambat atau mencegah proses oksidasi dalam sel. Melatonin telah menunjukkan sifat antioksidan dan antiinflamasi, tidak hanya dengan mengurangi ekspresi beberapa sitokin pro-inflamasi tetapi juga dengan melemahkan pembentukan ROS dan *nitric oxide synthase* (iNOS) yang dapat diinduksi. Dalam penelitian sebelumnya, pengobatan melatonin secara efektif mempertahankan kelangsungan hidup sel dan melemahkan produksi ROS dan IL-1 β (Liu et al., 2013).

Dalam penelitian lain, pemberian melatonin 20 mg/kg/hari secara oral ditunjukkan untuk melemahkan sitokin proinflamasi yang diinduksi amiloid-beta seperti IL-1 β , IL-6, dan TNF- α di otak tikus berusia 3 bulan. Tampaknya melatonin mampu secara signifikan mengurangi peradangan saraf pada AD dengan menghambat pengikatan faktor nuklir kappa B (NF- κ B) ke DNA, karena melatonin memainkan peran penting dalam transduksi sinyal yang dimediasi oleh mediator inflamasi. Ini menghasilkan produksi

sinyal proinflamasi hilir melalui penghambatan siklooksigenase-2 (COX-2) dan ekspresi sintase nitrat oksida yang dapat diinduksi. Melatonin juga ditemukan menghambat peningkatan protein TLR4 dan ekspresi mRNA pada mikroglia tikus (Mihardja et al., 2020).

Penelitian lain menghubungkan interaksi antara melatonin dan inflammasome NLRP3 (*NOD-like receptor family pyrin domain containing 3*). Secara rinci, inflammasom NLRP3 merespons berbagai sinyal yang menunjukkan kerusakan pada inang, termasuk iritasi lingkungan, sinyal bahaya endogen, patogen, ROS turunan mitokondria dan DNA yang dilepaskan dari mitokondria yang rusak ke dalam sitosol, dan DNA yang dilepaskan dari mitokondria yang rusak ke dalam sitosol. Aktivasi inflammasom NLRP3 membutuhkan dua sinyal: molekul mikroba atau sitokin endogen, yang mengatur ekspresi NLRP3 dan pro-IL-1 β melalui aktivasi jalur NF- κ B. Dengan demikian, aktivasi jalur imunitas bawaan terkait inflamasi NLRP3 memperkuat respons inflamasi yang dimediasi NF- κ B. Sinyal kedua diinduksi oleh *damage-associated molecular patterns* (DAMP), yang mengarah ke perakitan kompleks multiprotein inflamasi . Setelah inflammasom diaktifkan, caspase-1 memajukan pro-IL-1 β dan pro-IL-18 ke dalam proses aktif yang matang dan menginduksi sekresi selanjutnya. Akhirnya, IL-1 β dan IL-18 memulai proses inflamasi kematian sel yang diatur yang dikenal sebagai piroptosis. Aktivasi inflammasom NLRP3 dapat membantu pertahanan inang melawan bakteri dan patogen yang menyerang; namun, aktivasi inflammasome yang berlebihan dapat

menyebabkan cedera jaringan terkait peradangan (Gambar 2.10). Kemampuan NLRP3 untuk menanggapi berbagai sinyal berkontribusi pada kepentingan biologisnya dalam beberapa penyakit kompleks, termasuk kanker, aterosklerosis, gout diabetes melitus tipe 2 dan sindrom metabolik, penyakit kardiovaskular gangguan ginjal, dan penyakit paru-paru dan saraf pusat. (Favero et al., 2017)



Gambar 2.12 Representasi skematis dari efek perlindungan melatonin terhadap proses inflamasi NF-κB dan aktivasi inflammasom NLRP3.

2.6 The Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS)

Instrumen PANSS digunakan untuk mengukur gejala positif dan negatif pada penderita skizofrenia. Instrumen ini memiliki beberapa kelebihan antara lain metode operasionalnya lebih jelas, penilaian gejala

lebih menyeluruh, penentuan skornya lebih terstandarisasi serta sudah divalidasi di Indonesia (Sinaga, 2007)

Skala terdiri dari 7 angka untuk menilai 30 butir gejala dengan derajat beratnya masing-masing. Skala penilaian diberikan definisi yang jelas dan terperinci.

- Nilai 1 = tidak ada gejala;
- Nilai 2 = gejala minimal;
- Nilai 3 = gejala ringan;
- Nilai 4 = gejala sedang;
- Nilai 5 = gejala agak berat;
- Nilai 6 = gejala berat;
- Nilai 7 = gejala sangat berat.

PANSS terdiri dari skala positif, skala negatif, dan skala psikopatologi umum.

- Skala positif: Waham, kekacauan proses pikir, halusinasi, perilaku gaduh gelisah, waham kebesaran, kecurigaan atau kejaran, dan permusuhan.
- Skala negatif: Afek tumpul, penarikan emosional, kemiskinan *rapport*, kesulitan dalam pemikiran abstrak, kurangnya spontanitas, dan arus percakapan dan pemikiran stereotipik.
- Skala psikopatologi Umum: Kekhawatiran somatik, ansietas, rasa bersalah, ketegangan, mannerism dan sikap tubuh, depresi, retardasi motorik, ketidakkooperatifan, isi pikiran yang tidak biasa, disorientasi, perhatian buruk, kurangnya daya nilai dan tilikan, gangguan dorongan kehendak,

pengendalian impuls yang buruk, preokupasi dan penghindaran sosial secara aktif. (Sinaga, 2007).

Skor untuk gejala positif, negatif dan psikopatologis umum diperoleh dengan penjumlahan dari tingkatan *point* dari masing-masing kriteria. Pada gejala positif dan negatif penilaian antara 7 sampai 49, sedangkan penilaian pada psikopatologi umum antara 16–112. Untuk menentukan adanya perbaikan klinis atau keberhasilan suatu terapi dapat diukur saat sebelum terapi dan sesudah terapi. Presentase perubahan total skor PANSS yang mengindikasikan adanya perbaikan klinis adalah sebagai berikut :

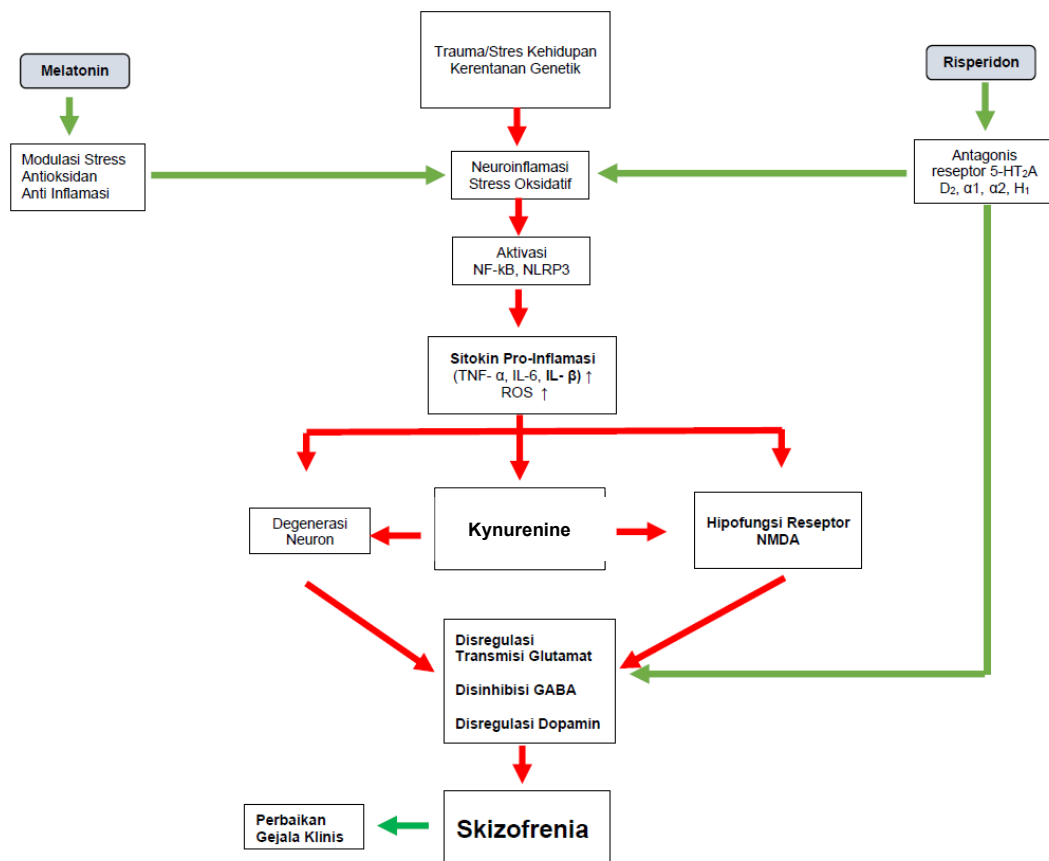
- a. Perbaikan minimal : penurunan skor \pm 19-28%,
- b. Perbaikan sedang : penurunan skor + 29- 40%,
- c. Perbaikan banyak : penurunan skor \pm 40-53%,
- d. Perbaikan sangat banyak : penurunan skor \pm 53-71%.

Selain itu, penilaian perbaikan klinis atau keberhasilan terapi dapat pula dilihat dari penurunan kriteria sakit berdasarkan skor total PANSS (Amir, 2015).

BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP

3.1 Kerangka Teori

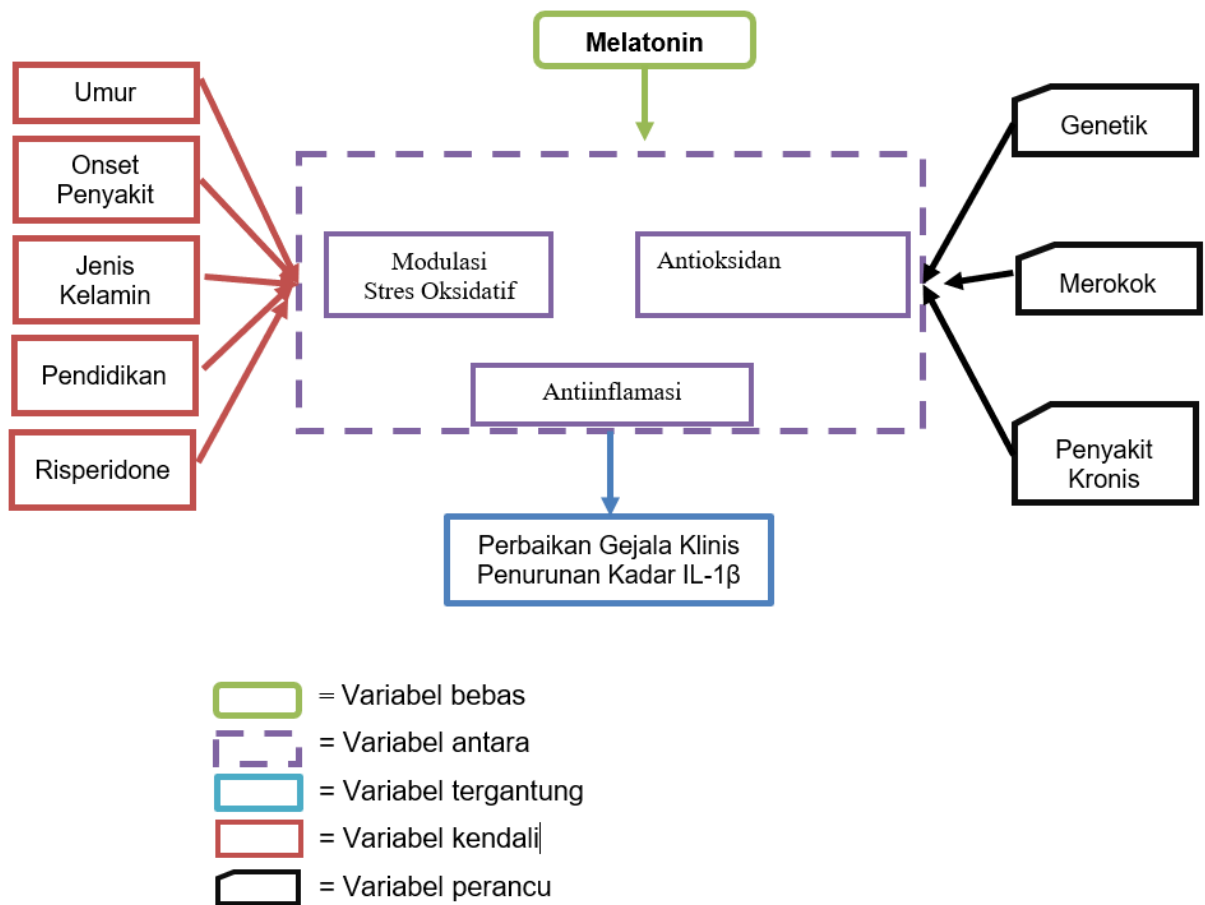
Berdasarkan teori yang telah dipaparkan dan ditelaah dari berbagai sumber, maka kerangka teori yang berhubungan dengan penelitian ini dapat dijabarkan pada skema berikut ini.



Skema 3.1 Kerangka Teori

3.2 Kerangka Konsep

Berdasarkan kerangka teori yang dikemukakan di atas, maka disusunlah pola variabel sebagai berikut.



Skema 3.2 Kerangka Konsep