

TESIS

**PENGARUH PEMBERIAN TERAPI ADJUVAN ASAM FOLAT DAN
METHYLCOBALAMIN TERHADAP KADAR *HOMOCYSTEINE* DAN
FUNGSI KOGNITIF PASIEN SKIZOFRENIA**

Disusun dan Diajukan oleh

dr. Dewi Nofianti

C065192003



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

KEDOKTERAN JiWA

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

**PENGARUH PEMBERIAN TERAPI ADJUVAN ASAM FOLAT DAN
METHYLCOBALAMIN TERHADAP KADAR *HOMOCYSTEINE* DAN
FUNGSI KOGNITIF PASIEN SKIZOFRENIA**

KARYA AKHIR

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis

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

Disusun dan Diajukan oleh

DEWI NOFIANTI

Kepada

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

2023

LEMBAR PENGESAHAN

PENGARUH PEMBERIAN TERAPI ADJUVAN ASAM FOLAT DAN
METHYLCOBALAMIN TERHADAP KADAR *HOMOCYSTEINE*
DAN FUNGSI KOGNITIF PASIEN SKIZOFRENIA

*Effect of Folic acid and Methylcobalamin Adjuvant Therapy
on Homocysteine Levels and Cognitive Function in Schizophrenic Patients*

Disusun dan Diajukan oleh:

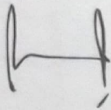
DEWI NOFIANTI

C065192003

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 **11 Agustus 2023**
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama

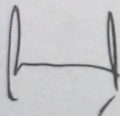


Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ
NIP. 19700114200112 2 001

Pembimbing Pendamping

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

Kepala Program Studi



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

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin



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

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : dr.Dewi Nofianti
NIM : CO65192003
Program Studi : Spesialis Kedokteran Jiwa

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis yang saya susun yang berjudul ***“Pengaruh pemberian terapi adjuvan asam folat dan methylcobalamin terhadap kadar homocysteine dan fungsi kognitif pasien skizofrenia yang mendapat terapi risperidone”*** adalah benar-benar merupakan hasil karyasaya 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, 7 Agustus 2023



Dewi Nofianti

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 asam folat dan methylcobalamin terhadap kadar homocysteine dan fungsi kognitif pasien skizofrenia yang mendapat 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 sekaligus Penguji tesis ini yang sudah memberikan saran dan masukan dalam peneltian ini, **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 sebagai pembimbing utama dalam penyusunan tesis ini, **Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ** atas masukan, arahan, bantuan, perhatian, bimbingan, dan dorongan motivasinya yang tak kenal lelah selama proses pendidikan dan penyusunan tesis ini.
6. Sekretaris Program Studi Spesialis Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sekaligus Penasihat Akademik, **dr. Erlyn Limoa, Sp.KJ, Ph.D** yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga memberikan motivasi dalam proses pendidikan ini.
7. **dr. Kristian Liaury, Ph.D, Sp.KJ**, sebagai pembimbing anggota dan **Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM** 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 **Prof. Dr. dr. Herani Rasyid, Sp.PD (KGH), Sp.GK(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 **Abdullah, SH, MH (alm)** dan ibunda **Endang Sri Sukanti (almh)** atas kasih sayang, nasihat, dukungan, dan terutama doa yang senantiasa diberikan sehingga bisa melewati masa pendidikan ini. Kepada suami tercinta **Ridwan Fadli, SE, M.Ak** atas kasih sayang, pendampingan, doa dan motivasi yang diberikan. Kepada anak terkasih **Ryshaka Gibran Ganesha** yang selalu menjadi penyemangat penulis. Kakak tercinta, **Eka Sakti Dewi Puspitha, SKM** dan Keponakan tersayang, **Opaniari Sandian** dan **Afrida Azra** yang selalu memberikan semangat. Kepada mertua ayahanda **Anarsi, SE** dan ibunda **Hj. Hadijah (almh)** yang senantiasa memberikan dukungan dan doa selama penulis menjalani pendidikan.

11. Teman-teman seangkatan, **dr. Aphin Dili, dr. Ottorian Palinggi**, 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. Sahabat tercinta, **dr. Najat Rany Kasir** yang selalu menemani, memberi motivasi selama masa pendidikan ini.
13. Seluruh responden penelitian yang telah turut dalam penelitian ini.
14. Rekan Residen Psikiatri FK UNHAS yang telah memberikan dukungan dan bantuan selama masa pendidikan.
15. Seluruh responden penelitian yang telah turut dalam penelitian ini serta pihak RSKD Dadi Provinsi Sulawesi Selatan dan RSPTN UNHAS atas bantuannya selama masa penelitian.
16. Pihak-pihak yang penulis tidak dapat sebutkan namanya satu persatu, yang telah memberikan bantuan dalam berbagai hal.
17. 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, 7 Agustus 2023

Dewi Nofianti

ABSTRAK

Dewi Nofianti. Pengaruh Pemberian Terapi adjuvan Asam Folat dan Methylcobalamin terhadap kadar homocysteine dan fungsi kognitif pasien skizofrenia yang diterapi dengan risperidone.

(dibimbing oleh Saidah Syamsuddin, Kristian Liaury, Andi Alfian)

Latar Belakang : Disfungsi kognitif pada pasien skizofrenia memiliki prevalensi yang sangat tinggi. Obat antipsikotik sebagai perawatan utama untuk pasien dengan skizofrenia, memberikan respons gejala tidak selalu optimal. Pengobatan tambahan dengan vitamin dan mineral tertentu dapat bermanfaat untuk orang dengan gangguan kejiwaan karena adanya mekanisme biologis dimana nutrisi ini dapat memperbaiki gejala kognitif skizofrenia. Pemberian Asam Folat dan *Methylcobalamin* dibutuhkan pada metilasi homosistein menjadi metionin maupun sintesis SAM (*S-adenosylmethionine*) menyebabkan penurunan kadar homocysteine dan perbaikan kerusakan sel dan neuronal injury di otak dan memperbaiki gangguan psikiatri, seperti gangguan kognitif.

Tujuan Penelitian : Mengetahui pengaruh pemberian terapi adjuvan asam folat dan *methylcobalamin* terhadap kadar *homocysteine* dan fungsi kognitif penderita skizofrenia yang mendapat terapi risperidone

Metode Penelitian : Desain penelitian analisis eksperimental dengan mengukur pra dan pasca tes dengan pemilihan kelompok tidak acak dilakukan pada bulan Januari-Maret 2023 di RSKS Dadi Provinsi Sulawesi Selatan. Jumlah subjek sebanyak 48 subjek sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Subjek dibagi kedalam 4 kelompok, yaitu kelompok kontrol, asam folat, methylcobalamin, serta asam folat ditambah methylcobalamin. Untuk menilai fungsi kognitif digunakan MoCA-Ina dan dilakukan pengukuran kadar homocysteine dengan *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Dilakukan uji wilcoxon, mann whitney dan uji korelasi spearmen untuk melihat kebermaknaan.

Hasil Penelitian : Perubahan nilai *Montreal Cognitive Assessment*-versi Indonesia (MoCA-Ina) penderita skizofrenia yang mendapat terapi adjuvan asam folat ditambah *methylcobalamin* dibandingkan dengan kelompok *methylcobalamin* memperlihatkan hasil yang signifikan *pada* minggu 4-8 ($p < 0,05$). Perubahan kadar *Homocysteine* penderita skizofrenia yang mendapat terapi adjuvant asam folat ditambah methylcobalamin dan kelompok methylcobalamin lebih signifikan dibandingkan kelompok kontrol pada minggu *baseline* hingga 8 minggu. Pemberian terapi adjuvan methylcobalamin berkorelasi kuat dengan meningkatkan fungsi kognitif dan menurunkan kadar *homocysteine*, sedangkan pemberian terapi adjuvan asam folat ditambah methylcobalamin berkorelasi kuat dalam meningkatkan fungsi kognitif dan menurunkan kadar *homocysteine*.

Kata Kunci : Skizofrenia, Risperidone, MoCA-Ina, Asam Folat, Methylcobalamin, Kognitif

ABSTRACT

Dewi Nofianti. Effect of adjuvant therapy of folic acid and methylcobalamin on homocysteine levels and cognitive function in schizophrenic patients treated with risperidone.

(supervised by Saidah Syamsuddin, Kristian Liaury, Andi Alfian)

Background : Cognitive dysfunction in schizophrenic patients has a very high prevalence. Antipsychotic drugs as the main treatment for patients with schizophrenia, provide a symptom response that is not always optimal. Adjunctive treatment with certain vitamins and minerals may be beneficial for people with psychiatric disorders due to a biological mechanism by which these nutrients may improve the cognitive symptoms of schizophrenia. Providing Folic Acid and *Methylcobalamin* required for homocysteine methylation to methionine and SAM synthesis (*S-adenosylmethionine*) causes a decrease in homocysteine levels and repairs cell damage and neuronal injury in the brain and improves psychiatric disorders, such as cognitive disorders.

Objectives : Knowing the effect of folic acid adjuvant therapy and *methylcobalamin* against the rate *homocysteine* and cognitive function of schizophrenic patients receiving risperidone therapy

Methods : The experimental analysis research design by measuring pre- and post-tests with non-random group selection was carried out in January-March 2023 at Dadi RSKS South Sulawesi Province. The number of subjects was 48 according to the inclusion and exclusion criteria. Subjects were divided into 4 groups, namely the control group, folic acid, methylcobalamin, and folic acid plus methylcobalamin. To assess cognitive function, MoCA-Ina was used and homocysteine levels were measured *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). The Wilcoxon, Mann Whitney and Spearman correlation tests were carried out to see the significance.

Result : Value change *Montreal Cognitive Assessment*-Indonesian version (MoCA-Ina) of schizophrenic patients receiving adjuvant therapy plus folic acid *methylcobalamin* compared to groups *methylcobalamin* showed significant results *on week 4-8* ($p < 0.05$). Rate change *Homocysteine* schizophrenic patients who received adjuvant therapy with folic acid plus methylcobalamin and the methylcobalamin group were more significant than the control group *baseline* up to 8 weeks. Administration of methylcobalamin adjuvant therapy correlated strongly with improving cognitive function and reducing levels *homocysteine*, whereas adjuvant therapy of folic acid plus methylcobalamin correlated strongly in increasing cognitive function and reducing levels *homocysteine*.

Keywords : Schizophrenia, Risperidone, MoCA-Ina, Folic Acid, Methylcobalamin, Cognitive

DAFTAR ISI

	Halaman
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	i
KATA PENGANTAR	ii
ABSTRAK.....	iii
ABSTRACT.....	iv
Daftar Isi	v
Daftar Tabel	vi
Daftar Gambar	vii
Daftar Pustaka	vii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Umum	4
1.4. Tujuan Khusus.....	4
1.5. Hipotesis Penelitian	5
1.5. Manfaat penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1. Skizofrenia	7
2.1.1. Definisi dan Epidemiologi	7
2.1.2. Etiologi.....	11
2.1.3. Aspek Neurobiologi	14
2.1.3.1 Hipotesis Dopamnergik	16
2.1.3.2 Hipotesis Glutamatergik	17
2.1.3.3 Hipotesis Serotonergik	19
2.1.3.4 Hipotesis GABAergik.....	21
2.1.3.5 Hipotesis Nikotinic	22
2.1.4 Peran Inflamasi dan Stres Oksidatif dalam Patomekanisme Skizofrenia.....	23
2.1.5 Diagnosis.....	24
2.1.6 Penilaian Fungsi Kognitif pada Skizofrenia.....	28
2.2 Homocysteine	29
2,2,1 Hiperhomocysteinemia	32
2.2.2. Faktor yang mempengaruhi hiperhomocysteine	32
2.2.3 Patogenesis Hiperhomocysteinemia	34
2.3. Skizofrenia dan Homocysteine.....	39
2.4. Homocysteine pada skizofrenia yang memperoleh antipsikotik.....	42
2.5. Asam folat, Methylcobalamin, Homocystein dan Skizofrenia.....	43

	2.6 . Farmakoterapi Risperidone pada Skizofrenia.....	46
	2.6.1 Farmakokinetik Risperidone.....	47
	2.6.2 Farmakodinamika Risperidone	47
	2.6.3 Dosis dan Interaksi Risperidone pada Skizofrenia ...	48
	2.7 Asam Folat``	49
	2.7.1 Definisi Asam Folat.....	49
	2.7.2 Sumber Asam Folat.....	50
	2.7.3 Fungsi Asam Folat.....	50
	2.7.4 Efek Samping Asam Folat.....	50
	2.7.5 Dosis Asam Folat	51
	2.7.6 Sediaan Asam Folat.....	51
	2.8 Methylcobalamin.....	51
	2.8.1 Definisi Methylcobalamin.....	51
	2.8.2 Struktur Methylcobalamin.....	53
	2.8.3 Farmakokinetik.....	53
BAB III	KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP.....	57
	3.1 Kerangka Teori.....	57
	3.2 Kerangka Konsep.....	58
BAB IV	METODE PENELITIAN	59
	4.1 Desain Penelitian.....	59
	4.2 Waktu dan Tempat Penelitian.....	59
	4.2.1 Waktu Penelitian	59
	4.2.2 Tempat Penelitian	59
	4.3 Populasi dan Sampel penelitian.....	59
	4.3.1 Populasi Penelitian	59
	4.3.2 Sampel Penelitian	59
	4.3.3 Perkiraan besar sampel penelitian	60
	4.3.4 Cara Pengambilan Sampel	61
	4.4 Jenis data dan instrumen penelitian	62
	4.4.1 Jenis Data	62
	4.4.2 Instrumen Penelitian	62
	4.5 Manajemen Penelitian.....	62
	4.5.1 Pengumpulan Data.....	62
	4.5.1.1 Alokasi Subjek	62
	4.5.1.2 Cara Kerja.....	62
	4.5.1.3 Cara Kerja Pengambilan serum darah	63
	4.5.1.4 Prosedur kerja pemeriksaan Elisa Homocysteine sampel serum	63
	4.5.2 Teknik Pengolahan Data.....	64
	4.5.3 Penyajian Data.....	64
	4.6 Etik Penelitian	64
	4.7 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel.....	65
	4.8 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	65
	4.8.1 Definisi Operasional.....	65
	4.8.2 Kriteria Objektif.....	66
	4.9 Alur Penelitian.....	68

BAB V	HASIL DAN PEMBAHASAN	70
	5.1 Hasil.....	80
	5.2 Pembahasan.....	81
BAB VI	KESIMPULAN DAN SARAN.....	93
	6.1 Kesimpulan	93
	6.2 Saran	94

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Lima jalur dopamin di otak	17
Gambar 2	Jalur metabolisme homocysteine.....	31
Gambar 3	Efek Homosistein pada kerusakan vaskular atau melalui ROS	35
Gambar 4	Efek homosistein pada proses yang sedang berlangsung di SSP...	39
Gambar 5	Mekanisme kerja homocysteine terhadap gangguan neuropsikiatri...	40
Gambar 6	Siklus metionin dan hubungannya dengan kondisi pathogenesis....	44
Gambar 7	Gaya Model Faktor yang mempengaruhi prognosis melalui Hiperhomocysteinemia	46
Gambar 8	Kerja methylcobalamin dan asam folat.....	87

DAFTAR BAGAN

Bagan 1 Kerangka Teori	61
Bagan 2 Kerangka Konsep	62
Bagan 3 Alur Penelitian	72

DAFTAR TABEL

Tabel 1	Karakteristik Sosiodemografis subjek penelitian.....	69
Tabel 2	Analisa Perubahan skor MoCA-Ina kelompok asam folat + methylcobalamin.....	73
Tabel 3	Analisa Perubahan skor skala MoCA-Ina Kelompok Perlakuan Asam Folat.....	73
Tabel 4	Analisa Perubahan skor skala MoCA-Ina Kelompok Perlakuan Methylcobalamin.....	74
Tabel 5	Analisa Perubahan skor skala MoCA-Ina Kelompok Kontrol.....	74
Tabel 6	Analisa Perbandingan Skor MoCA-Ina pada Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol.....	76
Tabel 7	Analisa Perubahan nilai kadar homocysteine serum Kelompok Perlakuan Asam Folat + Methylcobalamin.....	77
Tabel 8	Analisa Perubahan nilai kadar homocysteine serum Kelompok Perlakuan Asam Folat.....	77
Tabel 9	Analisa Perubahan nilai kadar homocysteine serum Kelompok Perlakuan Methylcobalamin.....	78
Tabel 10	Analisa Perubahan nilai kadar homocysteine serum Kelompok kontrol	78
Tabel 11	Analisa Perbandingan nilai kadar homocysteine pada Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol.....	79
Tabel 12	Korelasi MoCA-Ina dan Kadar Homocysteine Serum.....	80

DAFTAR GRAFIK

Grafik 1	Perubahan Skor MoCA-Ina.....	71
Grafik 2	Perubahan Kadar serum Homocysteine	72

DAFTAR SINGKATAN

WHO	<i>World Health Organization</i>
Riskesdas	Riset Kesehatan Dasar
RI	Republik Indonesia
ICD X	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problem
Depkes	Departemen Kesehatan
SGA	<i>Second Generation Antipsychotic</i>
FGA	<i>First Generation Antipsychotic</i>
Hcy	<i>Homocysteine</i>
D _{1/2}	Reseptor Dopamin
5-HT	<i>5-hydroxytryptamine</i>
NMDA	N-methyl-D-aspartate
GABA	Gamma-aminobutyric Acid
SSP	Sistem Saraf Pusat
PANSS	<i>Positive and Negative Syndrom Scale</i>
APG I/II	Antipsikotik Generasi I/II
ODS	Orang dengan Skizofrenia
RAS	Retikular Activating System
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
MOCA-INA	Montral Cognitive Assesment <i>versi Indonesia</i>
Ach	Acetylcholine
AChE	Asetilkolinesterase

VACHT	Transporter vesikuler
M _{1,2,3,4,5}	Reseptor muskarinik
FOLH1	Folat Hidrolase
MCCB	<i>Matrics Cognitive Consensus Battery</i>
MMA	<i>Methyl Malonic Acid (MMA)</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Skizofrenia merupakan gangguan jiwa berat yang terkait dengan adanya deteriorisasi dalam fungsi kehidupan sehari-hari dan fungsi sosial (American Psychiatric Association, 2013). Prevalensi penderita skizofrenia di dunia adalah sekitar 1% dari populasi. Psikopatologi pada skizofrenia dapat digolongkan ke dalam lima domain, yaitu gejala positif, gejala negatif, gejala kognitif, gejala agresif dan gejala afektif (Amir, 2017). Disfungsi kognitif pada pasien skizofrenia memiliki prevalensi yang sangat tinggi, diperkirakan 98% pasien skizofrenia menunjukkan adanya perburukan fungsi kognitif. Perburukan ini biasanya dapat diidentifikasi pada awal perjalanan penyakitnya, sebelum mendapatkan terapi antipsikotik dan akan terus menetap sepanjang perjalanan skizofrenia. (Bhattacharya, K., 2015). Penyebab disfungsi kognitif pada skizofrenia dapat juga disebabkan karena abnormalitas pada anatomi dan fungsional dari sel neuron di otak (Roffman JL, et.al., 2013).

Obat antipsikotik sebagai perawatan utama untuk pasien dengan skizofrenia, memberikan respons gejala tidak selalu optimal, efek samping sering terjadi, dan kepatuhan pengobatan sering buruk. Oleh karena itu, masih sejumlah besar penelitian sedang dilakukan untuk mengidentifikasi obat baru dari kelas yang berbeda yang mungkin efektif dalam pengobatan skizofrenia (Ballon & Stroup, 2013; Priebe et al., 2016). Dalam studi yang dilakukan oleh Li et al. pada tahun 2015, Olanzapine dan risperidone adalah dua antipsikotik generasi kedua (SGA) yang paling sering diresepkan pada

penelitian di berbagai negara. obat antipsikotik generasi pertama dan kedua, meskipun efektif untuk mengurangi gejala positif, sebagian besar netral sehubungan dengan fitur kognitif dari gangguan tersebut. Satu studi observasional pada gangguan psikotik episode pertama, menunjukkan kurangnya perubahan yang signifikan pada kadar homocysteine (Hcy) selama pemberian farmakoterapi antipsikotik (Bicikova et al., 2011).

Pengobatan tambahan dengan vitamin dan mineral tertentu dapat bermanfaat untuk orang dengan gangguan kejiwaan, kemungkinan karena adanya mekanisme biologis dimana nutrisi ini dapat memperbaiki gejala klinis dan kognitif skizofrenia karena pasien skizofrenia memiliki risiko diet yang buruk. Konsekuensinya, orang dengan skizofrenia sering memiliki spektrum defisiensi vitamin dan mineral, bahkan sebelum diberikan pengobatan antipsikotik.(Firth J, et.al. 2017).

Asam Folat (Vitamin B9) dan *Methylcobalamin* (Vitamin B12) dibutuhkan pada metilasi homosistein menjadi metionin maupun sintesis SAM (S-adenosylmethionine). Defisiensi folat secara spesifik mempengaruhi metabolisme pusat monoamin dan metabolisme satu karbon (*one-carbon metabolisme*) menyebabkan peningkatan kadar homocysteine dan kerusakan sel dan neuronal injury di otak karena stres oksidatif (Crespo & Gonzalez, 2017, memperburuk gangguan psikiatri, seperti gangguan kognitif (Michele et.al., 2011) Filipa Pedro dos Reis tahun 2021 pada studi kohort retrospektif mengungkapkan kadar serum asam folat secara signifikan lebih rendah ($p=0,01$) pada anak-anak dan dewasa muda yang dirawat di rumah sakit karena gangguan kejiwaan dengan gejala psikotik dibandingkan dengan pasien pada usia yang sama dengan penyakit kejiwaan akut tanpa gejala

psikotik dan Penelitian meta-analisis menunjukkan adanya hubungan antara serum folat dan risiko skizofrenia yang signifikan dan penurunan serum asam folat berhubungan dengan faktor risiko skizofrenia ($p=0.001$) Wang D, et.al. 2016).

Homosistein (Hcy) merupakan asam amino yang berpartisipasi dalam siklus metionin yang memengaruhi perkembangan otak melalui beberapa jalur seluler. Tingginya kadar homosistein dalam darah telah dikaitkan dengan beberapa gangguan psikiatri dan neurodegeneratif termasuk depresi, skizofrenia, penyakit Alzheimer, dan penyakit Parkinson yang terkait dengan defisiensi folat dan vitamin B12. (Stahl, 2013).

Chen et al. 2019, menilai hubungan antara tingkat Hcy dan defisit kognitif pada pasien dengan skizofrenia di seluruh kelompok umur, menunjukkan hubungan yang signifikan antara konsentrasi Hcy yang lebih tinggi dan kinerja kognitif yang lebih buruk pada pasien skizofrenia, terdapat perbedaan yang signifikan dalam skor tes kognitif untuk lima indeks MCCB antara pasien dengan skizofrenia dan kontrol yang sehat ($p<0,05$).

Penelitian yang dilakukan Yukiko Tomioka, et al tahun 2020 membandingkan dua kelompok dan diperiksa kadar folat dan homocystein. konsentrasi folat serum lebih tinggi pada wanita daripada pria. Kadar folat serum yang lebih rendah diamati pada pasien pria dan wanita dengan skizofrenia ($p<0,001$)

Penelitian yang dilakukan oleh Adam Wysokiński, 2017, tidak sejalan dengan temuan sebelumnya yaitu tidak menemukan perbedaan dalam kadar folat atau homosistein antara penderita skizofrenia dan pasien yang sembuh. Hyperhomocysteinemia mungkin lebih dekat dikaitkan dengan obesitas atau

kelainan metabolik lainnya dibandingkan dengan skizofrenia itu sendiri. Keterbatasan penelitian meliputi jumlah subjek yang sedikit dan kurangnya data perilaku (yaitu catatan asupan makanan).

Oleh karena pengaruh asam folat dan methylcobalamin serta homocystein terhadap fungsi kognitif sangat penting dan belum ditemukan adanya penelitian mengenai efektivitas pemberian terapi adjuvan Asam Folat dan *Methylcobalamin* terhadap kadar *Homocystein* dan fungsi kognitif penderita skizofrenia yang mendapat terapi risperidone, maka peneliti tertarik untuk melihat pengaruh pemberian terapi adjuvan Asam Folat dan *Methylcobalamin* terhadap kadar *Homocystein* dan fungsi kognitif pasien skizofrenia di Rumah Sakit Khusus Daerah Provinsi Sulawesi Selatan.

1.2 RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang masalah tersebut, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah: “bagaimana pengaruh pemberian terapi adjuva Asam Folat dan *Methylcobalamin* terhadap kadar *Homocystein* dan fungsi kognitif penderita skizofrenia yang mendapat terapi risperidone”

1.3 TUJUAN UMUM

Untuk menguji pengaruh pemberian terapi adjuvan Asam Folat dan *Methylcobalamin* terhadap kadar *Homocystein* dan fungsi kognitif penderita skizofrenia yang mendapat terapi risperidone

1.4 TUJUAN KHUSUS

1. Diketuinya hasil ukur skala *Montreal Cognitive Assessment*-versi Indonesia (MoCA-Ia) penderita skizofrenia yang mendapat terapi antipsikotik atipikal dosis terapi yang mendapat terapi adjuvan asam folat + *methylcobalamin*,

asam folat, dan *methylcobalamin* pada minggu baseline, 4 minggu, dan 8 minggu.

2. Diketuainya hasil ukur skala *Montreal Cognitive Assessment*-versi Indonesia (MoCA-IIna) penderita skizofrenia pada kelompok kontrol yang hanya mendapat antipsikotik atipikal dosis terapi pada minggu *baseline*, 4 minggu, dan 8 minggu.
3. Diketuainya perbandingan perubahan nilai *Montreal Cognitive Assessment*-versi Indonesia (MoCA-IIna) penderita skizofrenia yang mendapat antipsikotik atipikal dosis terapi yang mendapat adjuvan Asam + *methylcobalamin*, asam folat, dan *Methylcobalamin* pada minggu *baseline*, 4 minggu, dan 8 minggu.
4. Diketuainya perbandingan perubahan nilai *Montreal Cognitive Assessment*-versi Indonesia (MoCA-IIna) penderita skizofrenia pada kelompok kontrol yang hanya mendapat antipsikotik atipikal dosis terapi pada minggu *baseline*, 4 minggu, dan 8 minggu.
5. Diketuainya hasil ukur kadar *Homocystein* penderita skizofrenia yang mendapat antipsikotik atipikal dosis terapi yang mendapat terapi adjuvan Asam Folat + *methylcobalamin*, asam folat, dan *Methylcobalamin* pada minggu *baseline* dan 8 minggu
6. Diketuainya hasil ukur kadar *Homocystein* penderita skizofrenia pada kelompok kontrol yang hanya mendapat antipsikotik atipikal dosis terapi pada minggu *baseline* dan 8 minggu
7. Diketuainya perbandingan perubahan kadar *Homocysteine* penderita skizofrenia yang mendapat antipsikotik atipikal dosis terapi yang mendapat terapi adjuvan Asam Folat + *methylcobalamin*, asam folat, dan *Merhycobalamin* pada minggu *baseline* dan 8 minggu.

8. Diketuainya perbandingan perubahan kadar *Homocysteine* penderita skizofrenia yang hanya mendapat antipsikotik atipikal dosis terapi pada minggu *baseline* dan 8 minggu.
9. Diketuainya korelasi nilai *Montreal Cognitive Assessment*-versi Indonesia (MoCA-Inda) dengan nilai kadar homocysteine penderita skizofrenia yang mendapat terapi adjuvan asam folat + methylcobalamin, asam folat, dan methylcobalamin, dan kelompok kontrol yang hanya mendapat antipsikotik atipikal dosis terapi pada minggu *baseline* dan 8 minggu.

1.5 HIPOTESIS PENELITIAN

- Terdapat penurunan kadar *Homocysteine* pada pasien skizofrenia yang mendapat terapi adjuvan asam folat dan *methylcobalamin*
- Terdapat Perbaikan fungsi kognitif penderita skizofrenia yang mendapat terapi adjuvan asam folat dan *methylcobalamin*

1.6 MANFAAT PENELITIAN

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai manfaat penambahan Asam Folat dan *Methylcobalamin* terhadap fungsi kognitif pasien skizofrenia.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi pertimbangan dalam memberikan Asam Folat dan *Methylcobalamin* sebagai terapi tambahan pada pasien skizofrenia.
3. Hasil penelitian ini juga dapat dilanjutkan untuk bahan penelitian selanjutnya yang sejenis atau penelitian ini dijadikan sebagai bahan acuan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Skizofrenia

2.1.1. Defenisi dan Epidemiologi Skizofrenia

Skizofrenia adalah gangguan jiwa yang serius dengan dampak yang cukup besar pada individu, keluarga dan masyarakat sekitarnya. Gangguan ini dapat berlangsung seumur hidup dan menyebabkan penurunan fungsi dalam berbagai aspek kehidupan penderitanya, meskipun pemulihan penuh juga kadang diamati dalam sebagian kasus (Geretsegger *et al.*, 2017).

Skizofrenia merupakan salah satu gangguan jiwa yang umumnya berlangsung kronik dan berulang sehingga sering memerlukan intervensi klinis secara terus-menerus. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Epidemiological Catchment Area (ECA) yang didanai oleh National Institute of Mental Health, melaporkan bahwa prevalensi menderitanya skizofrenia seumur hidup di Amerika adalah 0,6 - 1,9 % dari populasi total. Berdasarkan laporan WHO, 2017, prevalensi skizofrenia di Indonesia masuk dalam zona >295/100.000. Puncak insidensi skizofrenia berada pada dekade 15-24. Gejala negatif biasanya muncul 5 tahun sebelum episode psikotik pertama. (Amir, 2017; Sadock BJ, Sadock VA, 2015)

Disfungsi kognitif pada skizofrenia pertama kali dikemukakan oleh Kraepelin yang pada awalnya memberikan istilah "Demensia Praecox" karena adanya penurunan fungsi kognitif pada usia muda. Gejala ini kemudian diusulkan agar menjadi salah satu gambaran inti dari skizofrenia dengan didukung oleh adanya perburukan fungsi kognitif sepanjang perjalanan penyakitnya. Disfungsi

kognitif pada pasien skizofrenia memiliki prevalensi yang sangat tinggi, diperkirakan 98% pasien skizofrenia menunjukkan adanya perburukan fungsi kognitif. Perburukan ini biasanya dapat diidentifikasi pada awal perjalanan penyakitnya, sebelum mendapatkan terapi antipsikotik dan akan terus menetap sepanjang perjalanan skizofrenia, hal inilah yang menjadi dasar utama yang menekankan bahwa disfungsi kognitif menjadi inti dari skizofrenia. (Bhattacharya, 2015)

a. Fungsi Atensi

Pada awalnya deskripsi disfungsi kognitif pada pasien skizofrenia adalah akibat adanya gangguan dalam fungsi atensi (perhatian), hal ini muncul jauh sebelum ditemukannya alat ukur neuropsikologis formal dan penelitian modern lainnya. Posner dan Petersen (1999) membagi fungsi atensi menjadi 3 fungsi utama yaitu kewaspadaan, orientasi dan kontrol eksekutif. Kewaspadaan didefinisikan sebagai kemampuan untuk mencapai dan mempertahankan suatu kondisi sensitivitas yang tinggi terhadap stimulus yang datang. Orientasi didefinisikan sebagai proses memilih informasi dari input sensoris, sedangkan kontrol eksekutif adalah mekanisme untuk memantau dan mengatasi konflik yang timbul dalam pikiran dan perasaan kemudian memberikan respons yang sesuai.

Pada pasien skizofrenia, fungsi atensi yang bertanggungjawab untuk kontrol eksekutif yang mengalami gangguan, sehingga pasien kesulitan untuk memantau dan mengatasi konflik yang timbul dalam pikiran dan perasaannya, sehingga tidak mampu untuk memberikan respons yang sesuai. Fungsi kontrol

eksekutif ini berkaitan erat dengan memori kerja, perencanaan, peralihan dan kontrol inhibisi. (Bhattacharya, 2015)

b. Fungsi Memori

Memori jangka panjang diklasifikasikan menjadi 2 tipe, yaitu memori deklaratif dan memori nondeklaratif. Memori deklaratif terdiri dari memori episodik (memori untuk peristiwa tertentu) dan memori semantik (memori tentang fakta), sedangkan memori nondeklaratif terdiri dari memori untuk kondisi yang klasik, memori belajar, memori tentang hal yang mendasar dan memori prosedural. Tidak seperti memori deklaratif, memori nondeklaratif biasanya terjadi tanpa disadari dari semua hal yang dipelajari.

Pada pasien skizofrenia, dilaporkan adanya defisit dalam memori deklaratif. Penelitian yang dilakukan oleh Cirello dan Seidman pada 110 pasien skizofrenia menunjukkan adanya perburukan dalam memori deklaratif pada hampir sebagian besar pasien skizofrenia tersebut. Pasien skizofrenia juga mengalami defisit dalam fungsi memori kerja. Memori kerja adalah suatu sistem atau mekanisme untuk mengolah informasi yang ada, mempertahankan dan memperbaharui informasi tersebut dalam waktu yang singkat. Pasien skizofrenia memiliki banyak kesulitan jika mereka diinterupsi, mereka akan melupakan apa yang akan mereka kerjakan kemudian setelah adanya interupsi, meskipun interupsi tersebut hanya berlangsung sangat singkat. (Bhattacharya, 2015)

c. Fungsi Eksekutif

Fungsi eksekutif merupakan kelompok fungsi kognitif tertinggi pada korteks prefrontal dan biasanya disebut dengan istilah "Fungsi Lobus Frontalis". Menurut Smith, E.E. dan Jonides, J. (1999), fungsi eksekutif meliputi kemauan/kehendak, perencanaan, kegiatan yang bertujuan dan perilaku kontrol diri. Terdapat 5 kunci komponen dari fungsi eksekutif yang penting, yaitu :1). Atensi dan inhibisi, 2). Task management, 3). Perencanaan, 4). Monitoring dan 5). Pengkodean temporal. Adanya perburukan pada salah satu komponen tersebut dapat menyebabkan perburukan pada fungsi kognitif seseorang. Pasien skizofrenia menunjukkan adanya defisit pada multikomponen dari fungsi eksekutif yang ada.(Bhattacharya, 2015)

d. Fungsi Kognitif sosial

Pada pertengahan abad 19, fungsi kognitif sosial mulai menjadi fokus utama dalam beberapa penelitian karena fungsi kognitif sosial merupakan faktor yang dianggap dapat menjelaskan adanya deteriorasi dalam fungsi sosial pasien skizofrenia. Fungsi sosial yang buruk menjadi penyebab utama disability pada pasien skizofrenia.

Fungsi kognitif sosial didefinisikan sebagai rangkaian proses dan fungsi yang dimiliki oleh seseorang untuk mengerti dan memperoleh keuntungan dari hubungan interpersonal dengan lingkungan sekitarnya. Pasien skizofrenia memiliki defisit dalam menampilkan afek pada wajah dan kemampuan berbicara.(Bhattacharya, 2015)

2.1.2. Etiologi

Etiologi dari penyakit ini sampai sekarang belum pasti, namun diduga melibatkan faktor biologi, psikososial, dan lingkungan. Beberapa teori tentang penyebab skizofrenia: (Amir, 2017; Sadock BJ, Sadock VA, 2015)

1. Faktor biologis

Pada pasien skizofrenia didapatkan hiperfungsi dopamin pada sistem limbik, hipofungsi pada korteks frontal, dan hipofungsi glutamatergik, disamping pengaruh neurotransmitter lainnya. Dopamin adalah salah satu neurotransmitter yang berperan dalam mengatur respon emosi. Pada penderita skizofrenia, dopamin ini dilepaskan secara berlebihan didalam otak sehingga timbulah gejala-gejala seperti waham dan halusinasi. Pada penderita skizofrenia, produksi neurotransmitter dopamin berlebihan pada suatu area, sedangkan kadar dopamin pada bagian lain dari otak terlalu sedikit. Dopamin tersebut berperan penting pada perasaan senang dan pengalaman mood yang berbeda. Bila kadar dopamin tidak seimbang (berlebihan atau kurang) penderita dapat mengalami gejala positif atau negatif.

Hampir semua obat antipsikotik baik tipikal maupun atipikal memblokade reseptor dopamine D2 sehingga dengan terhambatnyaa transmisi sinyal di sistem dopaminergik, maka gejala-gejala psikotik yang timbul dapat diredakan. Adapun penggunaan antipsikotik generasi pertama (yang dikenal dengan sebutan obat tipikal) seperti haloperidol dapat menimbulkan suatu dilema karena obat ini menyekat reseptor

dopamine di mesolimbik dan mesokortikal. Penurunan aktivitas dopamine di jalur mesolimbik memang dapat mengatasi gejala positif seperti waham dan halusinasi, namun akan meningkatkan gejala-gejala negatif seperti penarikan diri dari pergaulan sosial dan penurunan daya pikir.

Kunci jalur serotonergik pada skizofrenia ialah proyeksi dari nuclei dorsal raphe ke substansia nigra dan proyeksi dari nuclei raphe rostral ke korteks serebral. Regulasi jalur ini menyebabkan pengurangan fungsi sistem dopaminergik dan bisa menyebabkan gejala negatif pada skizofrenia.

Faktor keturunan juga berperan dalam timbulnya skizofrenia. Hal ini telah dibuktikan dengan penelitian tentang keluarga-keluarga penderita skizofrenia terutama pada anak-anak kembar monozigot. Angka kesakitan bagi saudara tiri ialah 0,9 – 1,8%, bagi saudara kandung 7 – 15%, bagi anak dengan salah satu orangtua menderita skizofrenia sebesar 40 – 68%, bagi kembar heterozigot sebesar 2 – 15%, bagi kembar monozigot sebesar 61 – 86%. Penelitian-penelitian genetika terbaru telah memberikan bukti yang kuat bahwa terdapat setidaknya sembilan area kromosom yang berhubungan dengan gangguan skizofrenia yaitu : 1q, 5q, 6p, 6q, 8p, 10p, 13q, 15q, dan 22q. Penelitian selanjutnya terhadap area-area kromosom ini memperlihatkan beberapa gen yang berhubungan kuat dengan skizofrenia antara lain yaitu α -7 nicotinic receptor, DISC 1, GRM 3,

SCZD1 181510 pada kromosom 5q23-q35, COMT 116970 pada kromosom 22q11,21 yang berfungsi dalam encoding dopamin, NRG 1, RGS 4, dan G 72. Penelitian terbaru mengungkapkan bahwa mutasi yang terjadi pada gen-gen dystrobrevin (DTNBP1) dan neureglin 1 berhubungan dengan gambaran atau gejala negatif dari skizofrenia. Hal ini dapat menjelaskan mengapa ada gradasi tingkat keparahan dari ringan sampai berat pada orang-orang yang mengalami gangguan ini, dan mengapa resiko untuk mengalami skizofrenia semakin tinggi dengan semakin banyaknya jumlah anggota keluarga yang memiliki riwayat mengalami gangguan ini.(Amir, 2017; Sadock BJ, Sadock VA, 2015)

2. Faktor Psikologis

Masing-masing manusia dilahirkan dengan temperamennya. Orang yang terlalu peka/sensitif biasanya mempunyai masalah kejiwaan dan ketegangan yang memiliki kecenderungan mengalami gangguan jiwa. Freud beranggapan bahwa skizofrenia adalah hasil dari fiksasi perkembangan, dan merupakan konflik antara ego dan dunia luar. Secara umum kerusakan ego mempengaruhi interpretasi terhadap realitas dan kontrol terhadap dorongan dari dalam. Sedangkan pandangan psikodinamik lebih mementingkan hipersensitivitas terhadap berbagai stimulus menyebabkan kesulitan dalam setiap fase perkembangan selama anak-anak dan mengakibatkan stress dalam hubungan interpersonal. Gejala positif diasosiasikan dengan onset akut sebagai respon terhadap faktor pemicu/pencetus, dan erat kaitanya dengan adanya konflik.

Gejala negatif berkaitan erat dengan faktor biologis, sedangkan gangguan dalam hubungan interpersonal mungkin timbul akibat kerusakan intrapsikis, namun mungkin juga berhubungan dengan kerusakan ego yang mendasar. Berbagai pengalaman frustrasi, kegagalan dan keberhasilan yang dialami akan mewarnai sikap, kebiasaan dan sifatnya. Pemberian kasih sayang orang tua yang dingin, acuh tak acuh, kaku dan keras akan menimbulkan rasa cemas dan tekanan serta memiliki kepribadian yang bersifat menolak dan menentang terhadap lingkungan.

3. Faktor Lingkungan

Faktor psikososial meliputi adanya kerentanan yang herediter terhadap stres yang semakin lama semakin kuat, adanya peristiwa trauma psikis, adanya pola hubungan orangtua-anak yang patogenik serta interaksi yang patogenik dalam keluarga dan lingkungan sosial. (Amir, 2017)

2.1.3 Aspek Neurobiologi Skizofrenia

2.1.3.1 Hipotesis Dopaminergik

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

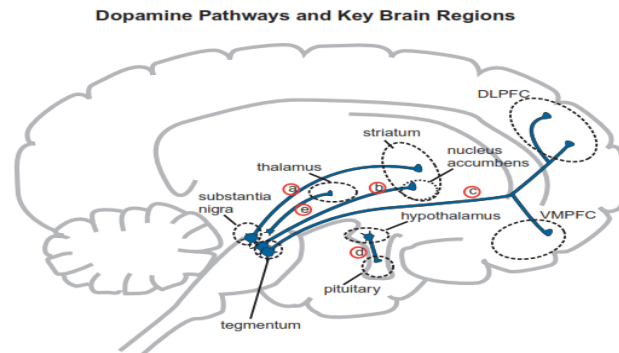
Hipotesis dopaminergik skizofrenia diajukan pertama kali pada 1960-an ketika chlorpromazin diperkenalkan sebagai antipsikotik pertama dan terbukti dapat mengobati gejala positif penyakit. Selanjutnya, penemuan bahwa

amfetamin menghasilkan psikosis adalah bukti lain peran dopamin berlebihan pada skizofrenia (Stępnicki, Kondej and Kaczor, 2018). Dengan demikian diusulkan bahwa peningkatan neurotransmisi dopamin mungkin menjadi penyebab penyakit ini. Kemajuan antipsikotik baru sesuai dengan hipotesis dopaminergik skizofrenia karena gejala positif penyakit ini dapat dikurangi dengan antagonis reseptor dopamin. Namun, beberapa temuan bertentangan ini hipotesis, misalnya, clozapine, yang merupakan antipsikotik sangat efektif pada pasien dengan skizofrenia resisten, memiliki afinitas lebih rendah untuk dopamin D₂ reseptor (Patel *et al.*, 2014). Selain itu, beberapa pasien skizofrenia juga memiliki tingkat metabolit dopamin yang normal dalam cairan atau serum serebrospinal. Kontradiksi dan temuan baru dari studi PET mengusulkan bahwa skizofrenia melibatkan berkurangnya transmisi frontal dan peningkatan neurotransmisi dopaminergik striatal. Selain itu, mereka terkait gejala positif penyakit dengan dopamine D₂ reseptor striatal overactivation dihasilkan dari hiperaktif proyeksi dopamin mesolimbic sementara gejala negatif dan kognitif hasil dari prefrontal cortex dopamin D₁ reseptor hypostimulation karena berkurangnya proyeksi dopamin mesocortical (Patel *et al.*, 2014; Stępnicki, Kondej and Kaczor, 2018; Zanelli *et al.*, 2019; Zamanpoor, 2020).

Seperti disebutkan di atas, reseptor dopamin D₂ adalah target obat untuk semua obat skizofrenia yang saat ini ada di pasaran. Antipsikotik generasi pertama adalah antagonis reseptor dopamin D₂ sementara obat generasi kedua selain berperan antagonis reseptor Dopamin D₂ juga agonis parsial atau ligan bias dari reseptor ini serta antagonis terhadap reseptor 5HT.

Karena reseptor dopamin memainkan peran kunci dalam koordinasi gerakan, memori dan kognisi, emosi dan pengaruh, dan regulasi sekresi prolaktin, blokade D₂ seperti reseptor dapat menyebabkan efek samping yang terkait dengan obat antipsikotik yang jangka panjang. Ini melibatkan gejala ekstrapiramidal seperti parkinsonian yang biasanya dihasilkan dari penerapan antipsikotik generasi pertama dan efek samping metabolik (penambahan berat badan, hiperglikemia, peningkatan risiko diabetes mellitus, dislipidemia dan ginekomastia) terkait dengan antipsikotik generasi kedua (Stahl, 2013; Stępnicki, Kondej and Kaczor, 2018). Blokade berkepanjangan reseptor dopamin juga D₂ mengarah ke downregulation dari D₁ reseptor di korteks prefrontal dan, akibatnya, hasil dalam penurunan yang signifikan dari memori kerja. Dengan demikian, agonis di D₁ reseptor di korteks prefrontal dapat memiliki peran penting dalam memori dan dengan demikian obat yang bekerja di reseptor D₁ mungkin menjadi sasaran pilihan untuk mengobati defisit kognitif pada skizofrenia (Howes and Kapur, 2009; Patel *et al.*, 2014).

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



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

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

2.1.3.2 Hipotesis Glutamatergik

Glutamat termasuk dalam neurotransmitter eksitatorik utama dan merupakan neurotransmitter paling umum di otak mamalia. Jalur glutamatergik yang menghubungkan ke korteks, sistem limbik, dan daerah talamus penting dalam skizofrenia. Gangguan pada neurotransmisi glutamatergic dapat mempengaruhi plastisitas sinaptik dan sirkuit mikro kortikal, terutama fungsi reseptor NMDA. Reseptor NMDA milik saluran ion *ligan-gate*, dan penting untuk neurotransmisi eksitasi, eksitotoksisitas dan plastisitas. Antagonis reseptor NMDA, misalnya phencyclidine dan ketamine, dapat menyerupai psikosis dengan gejala yang sama seperti pada skizofrenia. Selain itu, dalam uji terapeutik zat yang meningkatkan pensinyalan reseptor NMDA dilaporkan melemahkan beberapa gejala pada pasien dengan skizofrenia (Coyle, Donald

C. Goff, 2001). Selanjutnya, dalam studi postmortem, beberapa gangguan kepadatan reseptor glutamatergic dan komposisi subunit di korteks prefrontal, thalamus, dan lobus temporal ditemukan dan ini adalah daerah otak dengan stimulasi yang terdistorsi sementara tindakan kognitif dilakukan oleh pasien skizofrenia. Keadaan hipofungsi reseptor NMDA dapat menyebabkan perubahan morfologis dan struktural otak yang dapat mengakibatkan perkembangan psikosis. Dihipotesiskan bahwa tingkat glutamat lebih rendah seiring bertambahnya usia pada orang sehat, tetapi tidak ditentukan bagaimana mereka dipengaruhi oleh penyakit kronis (Coyle, Donald C. Goff, 2001; Azmanova, Pitto-Barry and Barry, 2018; Stępnicki, Kondej and Kaczor, 2018).

Antipsikotik dapat mempengaruhi transmisi glutamat dengan mempengaruhi pelepasan glutamat, dengan interaksi dengan reseptor glutamatergic, atau dengan mengubah kepadatan atau komposisi subunit dari reseptor glutamatergic. Hal ini menunjukkan bahwa antipsikotik berinteraksi dengan dopamin 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, 2013).

2.1.3.3 Hipotesis Serotonergik

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

Disarankan bahwa kelebihan serotonin dari dorsal raphe nucleus (DRN) akibat stres dapat mengganggu aktivitas neuron kortikal pada skizofrenia. Selain itu, kelebihan beban serotonergik yang berasal dari stres yang berlangsung lama di korteks serebral di skizofrenia, khususnya di anterior cingulate cortex (ACC) dan lobus frontal dorsolateral (DLFL), mungkin menjadi alasan utama dari gangguan ini (Eggers, 2013). Antagonis reseptor serotonin memperbaiki efek samping ekstrapiramidal antipsikotik. Meskipun kurangnya bukti mutlak penyimpangan sinyal serotonin dalam patomekanisme skizofrenia, reseptor serotonin, terutama 5-HT_{2A} 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, 2013; 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).

2.1.3.4 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; Stępnicki, Kondej and Kaczor, 2018).

2.1.3.5 Hipotesis Reseptor 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 nikotik $\alpha 7$ di SSP. Pasien skizofrenia menunjukkan lemahnya penghambatan respon yang ditimbulkan oleh P50 terhadap rangsangan pendengaran berulang, yang dapat diakibatkan oleh gerbang sensorik yang rusak. (Brunzell and McIntosh, 2011; Wallace and Bertrand, 2015; Azmanova, Pitto-Barry and Barry, 2018).

2.1.4 Peran Inflamasi dan Stres Oksidatif dalam Patomekanisme Skizofrenia

Peran peradangan dan stres oksidatif pada skizofrenia adalah fokus dari banyak penelitian. Telah dilaporkan bahwa infeksi parah dan gangguan

kekebalan selama hidup merupakan faktor risiko tambahan untuk perkembangan skizofrenia. Meskipun infeksi prenatal saja tampaknya tidak menjadi faktor risiko yang pasti, paparan perkembangan saraf terhadap infeksi dapat memfasilitasi terjadinya psikosis pada keturunan (Fraguaz, 2019). Hal ini dapat didukung oleh pengamatan bahwa selama epidemi influenza wanita lebih mungkin melahirkan anak-anak yang mengalami skizofrenia. Dalam hal ini, ada model inflamasi dari gangguan psikotik, misalnya sindrom ensefalitis anti-NMDAR (Emiliani, Sedlak and Sawa, 2014). Pada penyakit ini, gejala yang mirip skizofrenia dikombinasikan dengan peningkatan tingkat autoantibodi reseptor NMDA yang berujung pada penurunan plastisitas dan proses degenerasi neuron. Imunoterapi adalah pilihan pengobatan untuk sindrom ini. Ini juga merupakan bukti tidak langsung dari keterlibatan sistem glutamatergic dalam patomekanisme skizofrenia (Emiliani, Sedlak and Sawa, 2014; Kayser and Dalmau, 2016)

Sebagai konsekuensi dari peran inflamasi pada skizofrenia, antibiotik dan agen anti inflamasi telah diuji untuk mengobati penyakit ini tetapi dengan keberhasilan yang agak terbatas. Namun, percobaan 1000 mg per hari aspirin sebagai tambahan pengobatan menunjukkan perbaikan dalam gejala total dan positif Skala Sindrom Positif dan Negatif (PANSS). Pentingnya stres oksidatif pada skizofrenia telah disarankan pada tahun 1930-an tetapi untuk waktu yang lama diremehkan. Studi terbaru menunjukkan bahwa stres oksidatif secara istimewa mempengaruhi interneuron yang dapat dikenakan terapi antioksidan. Selanjutnya, *gray matter* yang kaya lipid juga sensitif terhadap

stres oksidatif yang dapat mendasari defisiensi terkait mielin pada skizofrenia (Emiliani, Sedlak and Sawa, 2014; Stępnicki, Kondej and Kaczor, 2018)

2.1.5 Diagnosis Skizofrenia

Diagnosis skizofrenia dapat ditegakkan menggunakan kriteria yang tercantum dalam *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition (DSM-V)* dan instrumen alat bantu diagnostik skizofrenia di Indonesia. Skizofrenia berdasarkan DSM-V dikodekan dengan 295.90. Adapun kriteria diagnosis sebagai berikut (David J. Kupfer, Darrel A. Regier, William E. Narrow, 2013) :

- A. Dua (atau lebih) dari kriteria berikut ini, masing-masing terjadi dalam periode waktu selama 1 bulan (atau kurang jika berhasil diobati). Setidaknya salah satu dari ini harus (1), (2), atau (3) :
 - 1. Delusi
 - 2. Halusinasi
 - 3. Pembicaraan yang tidak teratur (misalnya : sering ngelantur atau kacau).
 - 4. Perilaku yang sangat tidak teratur atau katatonik.
 - 5. Gejala negatif (yaitu : berkurangnya ekspresi emosi atau kehilangan minat).
- 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. Tanda-tanda gangguan terus-menerus bertahan selama setidaknya 6 bulan. Periode 6 bulan ini harus mencakup setidaknya 1 bulan gejala (atau kurang jika berhasil diobati) yang memenuhi Kriteria A (yaitu, gejala fase aktif) dan mungkin termasuk periode gejala prodromal atau residu. Selama periode prodromal atau residual ini, tanda-tanda gangguan dapat dimanifestasikan oleh hanya gejala negatif atau dengan dua atau lebih gejala yang tercantum dalam Kriteria A yang hadir dalam bentuk yang dilemahkan (misalnya, kepercayaan aneh, pengalaman persepsi yang tidak biasa).
- D. Gangguan skizoafektif dan depresi atau gangguan bipolar dengan gambaran psikotik telah dikesampingkan dengan ciri :
 1. Tidak ada episode depresi atau manik yang terjadi bersamaan dengan gejala fase aktif, atau
 2. Jika episode suasana hati telah terjadi selama gejala fase aktif, mereka telah hadir untuk minoritas dari total durasi periode aktif dan residual penyakit.
- E. Gangguan ini tidak disebabkan oleh efek fisiologis suatu zat (misalnya, obat pelecehan, obat-obatan) atau kondisi medis lainnya.
- F. Jika ada riwayat gangguan spektrum autisme atau gangguan komunikasi saat onset masa kanak-kanak, diagnosis tambahan skizofrenia dibuat hanya jika delusi atau halusinasi yang menonjol, selain gejala skizofrenia lain yang disyaratkan, juga hadir untuk setidaknya 1 bulan (atau kurang jika berhasil dirawat).

Skizofrenia berdasarkan PPDGJ-III dikodekan dengan F20. Adapun kriteria diagnosis sebagai berikut (Maslim, 2003) :

1. Harus ada sedikitnya 1 gejala berikut ini (dan biasanya 2 gejala atau lebih bila gejala-gejala itu kurang tajam atau kurang jelas) :
 - a. *Thought echo*, 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 : 1) Suara halusinasi yang berkomentar secara terus-menerus terhadap perilaku pasien, atau 2) Mendiskusikan perihal pasien di antara mereka sendiri, 3) Jenis suara halusinasi lain yang berasal dari salah satu bagian tubuh.
 - d. Waham-waham menetap jenis lain yang menurut budaya setempat dianggap

tidak wajar dan sesuatu yang mustahil, 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 2 gejala di bawah ini yang harus ada secara jelas :
 - a. Halusinasi yang menetap dari panca indra apa saja, apabila disertai baik oleh waham yang mengambang maupun setengah terbentuk tanpa kandungan afektif yang jelas, ataupun disertai oleh ide-ide berlebihan yang menetap, atau terjadi setiap hari selama berminggu-minggu atau berbulan-bulan terus-menerus.
 - b. Arus pikiran yang terputus (*break*) atau 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 tersebut di atas berlangsung selama kurun waktu satu bulan atau lebih (tidak berlaku untuk setiap fase nonpsikotik prodromal). Harus ada suatu

perubahan yang konsisten dan bermakna dalam mutu keseluruhan.

2.1.6 Penilaian Fungsi Kognitif pada Skizofrenia

Untuk mengetahui fungsi kognitif pada pasien skizofrenia diperlukan suatu instrumen uji kognitif pasien skizofrenia. Ada beberapa instrumen uji kognitif pada pasien skizofrenia, antara lain *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia* (BACS), *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia* (MATRICS), *Vocational Cognitive Rating Scale* dan *Schizophrenia Cognition Rating Scale* (SCORS). Montreal Cognitive Assessment (MoCA) mulai dikembangkan awal tahun 2000. Tes MoCA dapat menilai fungsi berbagai domain / ranah kognitif dalam waktu sekitar 10 menit. MoCA terdiri dari 8 ranah kognitif meliputi: fungsi eksekutif, kemampuan visuospasial, atensi dan konsentrasi, memori, bahasa, konsep berfikir, kalkulasi, dan orientasi. MoCA tes pertama kali dikembangkan di institusi klinik Quebec Kanada, tahun 2000 oleh Nasreddine Ziad S, MD, dibimbing oleh guru besar dari UCLA, Jeffrey Cummings. MoCA dibuat berdasarkan gangguan domain yang sering dijumpai pada MCI. Versi awal mencakup 10 ranah kognitif. Lima tahun pertama setelah digunakan, diubah menjadi 8 ranah kognitif yakni visospasial/eksekutif, penamaan, memori, memori tertunda, atensi, bahasa, abstraksi, dan orientasi. Skor tertinggi adalah 30 poin, sementara skor 26 keatas dianggap normal. (Husein, N., Lumempouw, S., Ramli, Y., dkk. 2010.) Berikan nilai satu untuk tiap jawaban yang benar. Subyek harus menjawab secara tepat untuk tanggal dan nama tempat (nama rumah sakit, klinik, kantor). Tidak ada nilai yang diberikan jika subyek membuat kesalahan

walaupun satu hari dalam penyebutan tanggal. Nilai maksimal sebesar 30. Nilai total akhir 26 atau lebih dianggap normal. Berikan tambahan 1 nilai untuk individu yang mempunyai pendidikan formal selama 12 tahun atau kurang (tamat Sekolah Dasar-tamat Sekolah Menengah Atas), jika total nilai kurang dari 30. (Husein, N., Lumempouw, S., Ramli, Y., dkk. 2010.)

Validasi tes MoCA di Indonesia dilakukan dengan menggunakan konsep WHO yang terdiri atas 7 langkah. Dari hasil penelitian ini didapatkan nilai Kappa total antara 2 orang dokter (inter rater) adalah 0,820. Sedangkan pada tiap-tiap ranah sebagai berikut : Visuospasial/eksekutif 0,817; penamaan (naming) 0,985; dan atensi 0,969. Sementara untuk ranah bahasa 0,990; abstraksi 0,957; memori 0,984, dan orientasi adalah 1,00. (Husein, N., Lumempouw, S., Ramli, Y., dkk. 2010.)

2.2 Homocysteine

Homosistein merupakan bentuk intermediet metabolisme metionin dan dapat dimetabolisasi melalui 2 jalur biokimia yaitu remetilasi dan transsulfurasi.

1. Jalur Remetilasi

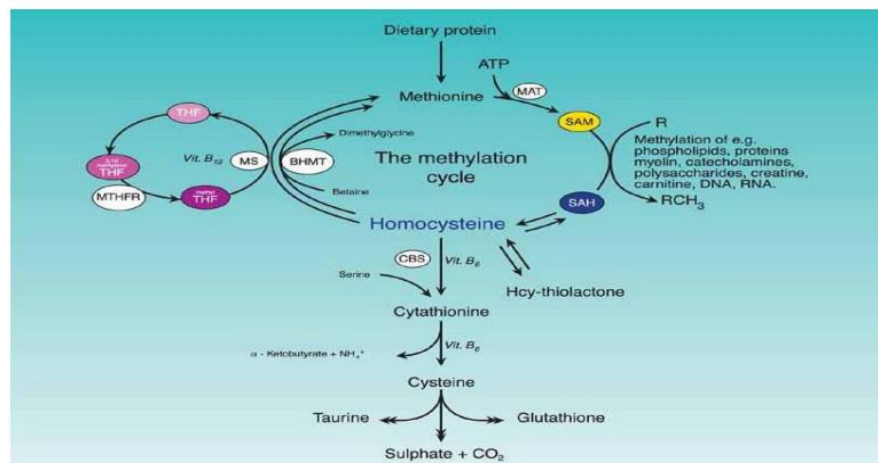
Metabolisme homosistein diinisiasi oleh konversi metionin menjadi Sadenosyl methionine (SAM), merupakan donor metil universal. Reaksi ini menggunakan adenosyne tri phosphate (ATP) dan dikatalisis oleh enzim methionine adenosyl transferase (MAT). SAM mendonasikan kelompok metil untuk dimanfaatkan dalam semua reaksi metilasi kecuali remetilasi homosistein (Joseph & Loscalzo, 2013; Forges, Barbarino, Alberto,

Rodriguez, Davae & Gueant, 2007). Metilasi glisin menjadi sarkosin dikatalisis oleh glycine N-methyl transferase (GNMT) yang mengatur kadar SAM dan dengan cara demikian memberikan persediaan kelompok metil. S-adenosyl homocysteine (SAH), dihasilkan oleh perpindahan kelompok metil, dihidrolisis oleh S-adenosyl homocysteine hydrolase (SAHH), yang mengatalisis hidrolisis SAH untuk menghasilkan adenosin dan homosistein (transmetilasi enzimatik) (Blom & Smulders, 2011; Joseph & Loscalzo, 2013). Remetilasi dapat terjadi dengan dukungan kelompok metil melalui dua reaksi. Reaksi pertama melalui enzim methionine synthase (MS) yang tergantung pada vitamin B12 sebagai kofaktor yang mengkatalisis donasi kelompok metil dari 5'methyltetrahydrofolate (5MeTHF) sebagai substrat untuk mengkonversi homosistein menjadi metionin (Joseph & Loscalzo, 2013; Wierzbicki, 2007). Jalur lain remetilasi dikatalisis oleh betaine homocysteine methyl transferase (BHMT), yang menggunakan betaine sebagai donor metil (Joseph & Loscalzo, 2013; Dasarathy et al, 2010). Remetilasi dengan enzim methionine synthase melibatkan siklus folat dan terjadi hampir di semua sel, sementara itu sistem remetilasi homosistein yang lain, betaine- homocysteine methyltransferase (BHMT) terutama diekspresikan di hati dan ginjal (Blom & Smulders, 2011; Karolczak & Olas, 2009).

2. Jalur Transsulfurasi

Transsulfurasi difasilitasi oleh aksi dua enzim tergantung vitamin B6 sebagai kofaktor yaitu cystathionine β -synthase (CBS) dan cystathionine γ -lyase (CGL) (Joseph & Loscalzo, 2013). Cystathionine β -synthase

mengkatalisis kondensasi homosistein dan serine menjadi cystathionine dan selanjutnya CTH mengkatalisis hidrolisa cystathionine menjadi cysteine dan α -ketobutirat. Kelebihan cysteine dioksidasi menjadi taurin atau sulfat atau dikeluarkan dari tubuh (Joseph & Loscalzo, 2013). Cystathionine γ -lyase manusia diekspresikan di hati, ginjal, otot, otak, ovarium dan selama embriogenesis awal pada sistem saraf dan jantung. Selain berperan dalam sintesis protein, cysteine adalah prekursor glutathione, antioksidan kuat dan bahan esensial dalam detoksifikasi berbagai xenobiotics (Blom & Smulders, 2011)



Gambar 2. Jalur Metabolisme Homocysteine. (Dikutip dari :Bolander-Gouaille C, Bottiglieri T. Homocysteine Related Vitamins and Neuropsychiatric Disorders. Second edition ed. New York: Springer; 2007.)

2.2.1 Hiperhomosisteinemia

Homosistein sangat mudah mengalami reduksi atau oksidasi yang menghasilkan akumulasi asam Hcy (HCA) sehingga yang ditemukan dalam sirkulasi dalam bentuk HCA dan kompleks dengan sistein atau protein. Istilah Hcy total merupakan semua bentuk Hcy baik yang derivat Hcy maupun yang terikat dengan protein. Hiperhomosisteinemia adalah istilah yang

menggambarkan peningkatan kadar tHcy > 15 $\mu\text{mol/L}$ (Karolczak & Olas, 2009). Dikatakan ringan/mild jika kadarnya 15-30 $\mu\text{mol/L}$, dengan prevalensi 5-10% populasi. Penyebab tHcy ringan antara lain gaya hidup yang tidak sehat, diet vegetarian, terganggunya fungsi ginjal, defisiensi ringan folat atau vitamin B12 dan polimorfis MTHFR 677C \rightarrow T. Hiperhomosisteinemia sedang/moderate bila ditemukan kadar tHcy 30-100 $\mu\text{mol/L}$. Kondisi ini ditemukan kira-kira 100 $\mu\text{mol/L}$ dan terjadi 0,02% dari populasi. Keadaan ini terjadi pada individu dengan homosisteinuria atau defisiensi berat vitamin B12 (Joseph & Loscalzo, 2013).

2.2.2 Faktor yang mempengaruhi Homocysteine

Ada beberapa faktor yang mempengaruhi peningkatan kadar homocysteine dalam darah : (Refsum et al, 2006)

1. Genetik

Gen untuk enzim sistationin β sintase terletak pada kromosom 21, maka pada sindroma Down atau trisomi 21 dapat dijumpai keadaan yang sebaliknya yaitu peningkatan enzim sistationin β sintase. Penurunan kadar homocysteine plasma dijumpai pada anak dengan sindrom Down.

2. Usia Kadar homocysteine plasma meningkat seiring dengan peningkatan usia.

Penyebabnya kemungkinan adanya penurunan kadar kofaktor atau adanya kegagalan ginjal yang sering dijumpai pada pasien lanjut usia. Selain itu aktivitas enzim sistationin β sintase juga menurun seiring dengan meningkatnya usia.

3. Jenis Kelamin

Tingkat homocysteine rata-rata pada laki-laki lebih tinggi dibanding perempuan. Sesudah menopause konsentrasi homocysteine akan meningkat. Perbedaan kadar homocysteine pada wanita dan pria mungkin disebabkan perbedaan hormon sex terhadap metabolisme homocysteine.

4. Disfungsi Ginjal

Terdapat korelasi positif antara kadar homocysteine dan kreatinin serum, walaupun mekanismenya belum jelas. Pada gagal ginjal kronik kadar homocysteine plasma akan meningkat 2-4 kali dari normal. Konsentrasi ini akan menurun setelah dialisis. Peningkatan homocysteine pada gagal ginjal mungkin disebabkan gangguan metabolisme.

5. Nutrisi dan Gaya Hidup

Korelasi negatif antara kadar folat serum dan B12 telah terbukti pada orang normal. Hyperhomocysteine didapat antara lain disebabkan oleh defisiensi vitamin B6, vitamin B9 dan vitamin B12. Merokok, dan minum kopi dan minum yang mengandung alkohol, menyebabkan homocysteine meningkat.

6. Penyakit

Terdapat beberapa penyakit yang dihubungkan dengan peningkatan kadar homocysteine yaitu psoriasis, keganasan dan pemakaian obat-obatan. Beberapa keganasan seperti Ca mammae, ovarium dan pankreas juga menunjukkan peningkatan kadar homocysteine. Plasma homocysteine juga dipengaruhi oleh obat-obatan seperti methotrexate, nitrous oxide, phenytoin, carbamazepine, azaribine, kontrasepsi oral dan penicillamine.

2.2.3 Patogenesis Hiperhomosisteinemia

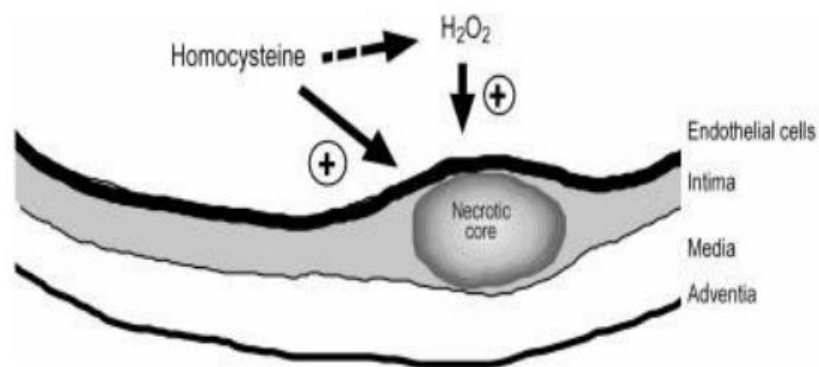
Penelitian klinis dan eksperimen menunjukkan bahwa kadar homosistein yang tinggi cenderung memberikan respons aterogenik dan trombosis pada pasien hiperhomosisteinemia dan homosisteinuria. Mekanisme pasti keadaan ini belum sepenuhnya diketahui, namun beberapa mekanisme mungkin berperan:

2.2.3.1 Efek pada sel endotel Pada tingkat seluler

Peran patologis homosistein berhubungan dengan perubahan sel endotel. Sel endotel sangat sensitif terhadap peningkatan ringan kadar homosistein. Sel endotel manusia tidak mengekspresikan bentuk aktif sistationin β -sintase dan konsekuensinya adalah tidak dapat menginisiasi katabolisme homosistein melalui jalur transsulfurasi. Peningkatan kadar homosistein akan merubah fungsi karakter permukaan endotel vaskular dari antikoagulan menjadi prokoagulan. Jalur antikoagulan endotel berdasarkan pada interaksi heparin-like glycosaminoglycan-antithrombin III (Karolczak & Olas, 2009).

Homosistein menurunkan bioavailabilitas NO, salah satu vasodilator utama endotel yang dihasilkan oleh endothelial isoform of nitric oxide synthase (eNOS). Efek ini disebabkan oleh akselerasi inaktivasi oksidasi NO dan/atau eNOS atau peningkatan serum assymmetric dimethylarginine (ADMA), inhibitor endogen eNOS (Forges et al , 2007). Nitrit oksida dikenal sebagai faktor yang utama yang mempengaruhi sistem vaskular manusia. Nitrit oksida berhubungan dengan sejumlah penyakit

kardiovaskular dan penyakit lain yang berhubungan dengan penurunan NO pada endotel (Karolczak & Olas, 2009). Molekul utama yang bertanggung jawab terhadap penurunan NO pada pasien hiperhomosisteinemia adalah ROS. Homosistein dapat meningkatkan produksi ROS pada reaksi yang dikatalisis oleh NADPH oksidase (Karolczak & Olas, 2009). Banyak bukti menunjukkan bahwa hiperhomosisteinemia berhubungan dengan produksi ROS pada endotel dan sel otot polos. Homosistein juga menginduksi inflamasi vaskular dengan meningkatkan ekspresi sitokin pro-inflamasi seperti monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) yang mengatur migrasi dan aktivasi monosit/makrofag dan IL-8, yang merupakan kemoatraktan penting untuk netrofil dan limfosit-T.(Forges et al, 2007)



Gambar 3. Efek Homosistein pada kerusakan vaskular atau melalui ROS (Medina, MA; Urdiales, JL; Amores-Sanchez, MI, 2001)

2.2.3.2 Efek pada trombosit

Efek langsung Hcy pada trombosit masih belum jelas dan kadang-kadang kontroversi. Penelitian pada pasien diabetes menunjukkan kadar Hcy yang tinggi berhubungan dengan agregasi trombosit. Beberapa penelitian menunjukkan homosistein meningkatkan pelepasan asam

arakidonat, pembentukan tromboksan A₂ dan fosforilasi protein tirosin dalam trombosit. Peningkatan total Hcy berhubungan dengan peningkatan aktivasi trombosit pada lokasi luka mikrovaskular. Trombosit juga dapat menyebabkan reactive oxygen/nitrogen species (ROS/RNS) berbeda yang menunjukkan reaksi sebagai second messengers dan mengatur fungsi trombosit. Beberapa sumber ROS diduga berasal dari trombosit. Sumber intraseluler ROS dalam trombosit adalah jalur asam arakidonat (melalui siklooksigenase atau 12-lipooksigenase) distimulasi oleh agonis berbeda yaitu siklus glutathion dan metabolisme phosphoinositides (Karolczak & Olan, 2009). Sumber ROS yang paling banyak pada trombosit berasal dari aktivasi NAD(P)H oxydase dan xanthine oxydase. Pada pasien diabetes tipe 2 dengan Hcy plasma yang tinggi berhubungan 32 dengan peningkatan kadar ROS trombosit dan penurunan pembentukan NO pada trombosit (Karolczak & Olan, 2009)

2.2.3.3 Efek pada koagulasi dan fibrinolisis

Fibrinogen dan protein plasma lain dapat dimodifikasi oleh Hcy. Hcy dapat merubah fibrinogen dan faktor XIII. Hcy mempertinggi ikatan lipoprotein dengan fibrin dan hal ini menunjukkan hubungan antara metabolisme senyawa thiol, trombosis dan aterogenesis. Peningkatan risiko penyakit kardiovaskular pada hiperhomosisteinemia juga berhubungan dengan peningkatan kadar faktor VIII. Penelitian pada tikus menemukan penurunan aktivitas fungsional faktor XII, X dan II pada hiperhomosisteinemia yang diinduksi oleh defisiensi folat, sementara

aktivitas faktor VII tidak berubah. Kadar homosistein plasma berkorelasi dengan faktor VIIa pada pasien dengan sindrom koroner akut. Perubahan ini meningkatkan risiko trombosis pada pasien hiperhomosisteinemia (Karolczak & Olas, 2009)

2.2.3.4 Efek pada gangguan neuropsikiatri

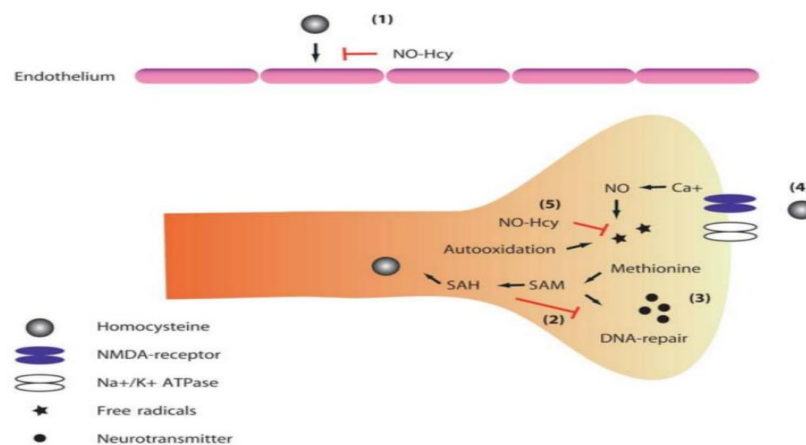
Stress oksidatif merupakan mekanisme yang sering sehubungan dengan peningkatan level homocysteine. Stress oksidatif dapat menyebabkan peningkatan kadar homocysteine karena autooksidasi dari kelompok sulfhydryl sehingga peningkatan kadar homocysteine menyebabkan peningkatan kadar oksidasi, pada sel sistem saraf pusat dilaporkan terjadinya disfungsi kognitif. Peningkatan homocysteine juga menyebabkan stress oksidatif melalui eksitotoksisitas.

Homocysteine dapat menginduksi eksitotoksisitas dengan mempengaruhi glutamate melalui pompa natrium kalium yang diobservasi setelah pemberian homocysteine pada tikus muda. Pompa natrium kalium penting untuk menjaga keseimbangan potensial membrane dan fungsi beberapa fungsi reseptor. Eksitotoksisitas menyebabkan peningkatan influx kalsium intraseluler yang menyebabkan efek banyak fungsi seluler dan secara keseluruhan mempengaruhi beberapa stress oksidatif dan kematian sel, sehingga memungkinkan peningkatan homocysteine diinduksi oleh stress oksidatif.

Mekanisme homocysteine menginduksi efek inhibisi dari mekanisme perbaikan DNA atau penurunan afibilitas metionin yang esensial untuk

transfer metil melalui S-adenosilmetionin yang merupakan salah satu mekanisme sintesis dan degradasi dari neurotransmitter. Hyperhomocysteine dapat meningkatkan S-adenosil homocysteine yang menghambat metil transferase dan aktivitas ini ditunjukkan pada penurunan fungsi otak pada penyakit Skizofrenia, Autisme, Depresi, dan Alzheimer (Raju, 2022)

Peningkatan Hcy yang berlebihan dalam darah dan urin dapat disebabkan oleh banyak faktor bawaan dan gangguan gizi, serta gagal ginjal, dan ini merupakan ketidakseimbangan antara produksi dan metabolisme Hcy. Kekurangan vitamin B12, folat, dan vitamin B6 merupakan kekurangan nutrisi yang berpotensi berkontribusi terhadap defisiensi metabolisme Hcy



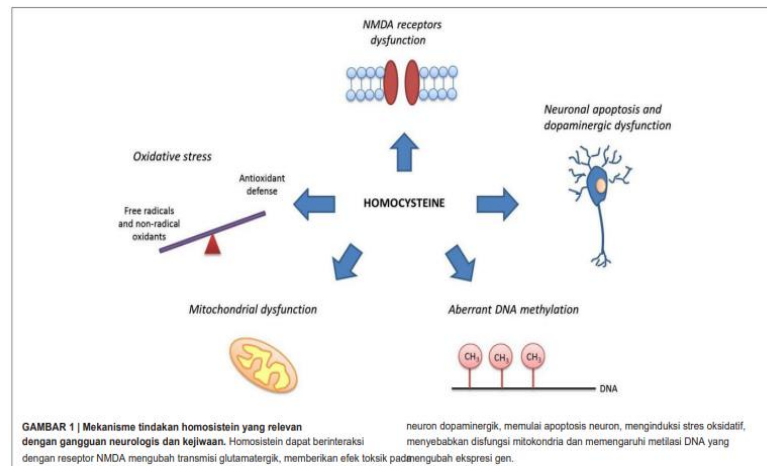
Gambar 4. efek homosistein pada proses yang sedang berlangsung di SSP. 1) Pada pembuluh darah otak, peningkatan kadar homosistein dapat memodulasi fungsi endotel dengan pembentukan nitrosohomosistein. 2) Di dalam parenkim SSP, peningkatan kadar homosistein menyebabkan peningkatan kadar S-adenosylhomocysteine, yang merupakan penghambat metilasi oleh S-adenosylmethionine dan methyltransferases lainnya. 3) Berkurangnya ketersediaan metionin sebagai donor metil akan mempengaruhi, antara lain, proses pembentukan neurotransmitter. 4) Homosistein ekstraseluler dapat mengganggu reseptor NMDA, secara langsung atau tidak langsung melalui efek pada pompa Naq/Kq, menyebabkan peningkatan influks kalsium secara masif, yang pada akhirnya menyebabkan kerusakan oksidatif dan kematian sel. 5) Di sini, homosistein dan NO juga mempengaruhi konsentrasi dan efek timbal baliknya, seperti toksisitas atau potensiasi jangka panjang oleh NO.

2.3. Skizofrenia dan *Homocysteine*

Homocysteine merupakan asam amino non-protein neurotoksik yang telah dikemukakan sebagai faktor resiko independen untuk skizofrenia melalui efek perkembangan pada struktur dan fungsi otak. Peningkatan kadar plasma total homocysteine telah dikaitkan dengan disfungsi kognitif dalam beragam gangguan neurologis dan psikiatri. Homocysteine dikenal untuk berinteraksi dengan *glutamatergic transmission* di otak, ini merangsang reseptor NMDA meningkatkan masuknya kalsium ke dalam neuron yang menyebabkan neurotoksisitas dan apoptosis. Homocysteine juga menyebabkan stress oksidatif dan gangguan metilasi DNA. Implikasi ini akan menjelaskan homocysteinemia pada skizofrenia. Sejumlah besar studi menegaskan adanya hubungan antara peningkatan kadar plasma homocysteine dan defisit kognitif pada penyakit Alzheimer, penyakit Parkinson, multiple sclerosis, gangguan bipolar dan skizofrenia. Sebaliknya, beberapa studi sebelumnya belum memiliki bukti yang kuat hubungan antara kadar plasma homocysteine dan disfungsi kognitif pada skizofrenia (Chen et al., 2011)

Dalam beberapa tahun terakhir, banyak studi terkait hubungan kausatif antara Hcy dan gangguan neuropsikiatri. Interaksi Hcy dengan transmisi glutamatergik adalah mekanisme yang paling relevan menjelaskan hubungan antara Hcy dan skizofrenia atau gangguan afektif. Baik Hcy maupun metabolit oksidatifnya, asam homocysteic, berfungsi sebagai agonis dalam reseptor NMDA. Stimulasi reseptor NMDA oleh Hcy meningkatkan masuknya kalsium. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa Hcy mungkin mengatur fungsi

neuromodulator lain, seperti asetilkolin dan dopamin, dan serotonin (Chen et al., 2011)



Gambar 5 Mekanisme kerja homocystein terhadap gangguan neuropsikiatri

Huang Ghou et al. (2016) telah melaporkan bahwa uji coba hewan tikus dengan hyperhomocysteinemia memiliki tingkat dopamin dan serotonin yang lebih rendah di korteks daripada percobaan tikus yang menjadi kontrol. Hcy mengatur plastisitas sinaptik di hippocampus, dan memiliki banyak fungsi di otak yang berkaitan dengan berbagai gangguan kejiwaan, termasuk skizofrenia dan gangguan afektif. Hewan yang terpapar Hcy menunjukkan metabolisme energi otak yang terganggu, mengubah potensiasi jangka panjang, gangguan plastisitas sinaptik dan gangguan kognitif padahal pembelajaran spasial dan memori defisit.

Homocysteine telah terbukti menjadi faktor risiko independen untuk disfungsi kognitif. Studi individu dengan jangkauan luas gangguan kognitif secara konsisten menunjukkan peningkatan plasma homocysteine dan kofaktor enzimatik yang menurun terlibat dalam metionin dan metabolisme

homocysteine. Total plasma homocysteine plasma juga seperti menjadi penanda jaringan yang paling konsisten dalam kofaktor kekurangan gizi, serta fungsi kognitif. Studi Teunissen dan kawan-kawan pada tahun 2005 di Belanda, menyatakan bahwa homocysteine berhubungan pada aspek kognitif dan neurologi. Homocysteine merupakan marker fungsi kognitif dan sekaligus fungsi neurologis spesifik, ini disebabkan oleh mekanisme neuro degeneratif yang secara umum menyebabkan ketidakseimbangan jalur transmetilasi sehingga menyebabkan gangguan kognitif. Jalur transmetilasi aktif pada setiap sel sistem saraf pusat. Efek homocysteine pada fungsi sel sistem saraf pusat dapat mempengaruhi secara intraseluler dan ekstraseluler, sehingga berefek terhadap ketidak-seimbangan parenkim sel sistem saraf pusat atau melalui efek pada vaskular sehingga menyebabkan aterosklerosis dan stroke.

2.4. Homocysteine pada Skizofrenia yang Memperoleh Antipsikotik

Meskipun polimorfisme gen MTHFR diketahui mempengaruhi risiko efek samping metabolik antipsikotik, pengaruh pengobatan antipsikotik pada Hcy memerlukan penyelidikan lebih lanjut karena kelangkaan studi yang dirancang dengan baik. Satu studi observasional pada gangguan psikotik episode pertama, menunjukkan kurangnya perubahan yang signifikan pada kadar Hcy selama pemberian farmakoterapi antipsikotik (Bicikova et al., 2011). Studi lain tentang kekambuhan akut pasien skizofrenia telah mengungkapkan kadar Hcy yang jauh lebih tinggi selama eksaserbasi simtomatik daripada selama fase remisi (Petronijević et al., 2008). Studi oleh Eren et al. (2010) pada pasien skizofrenia kronis mengungkapkan kadar folat plasma yang jauh lebih rendah, tetapi tidak

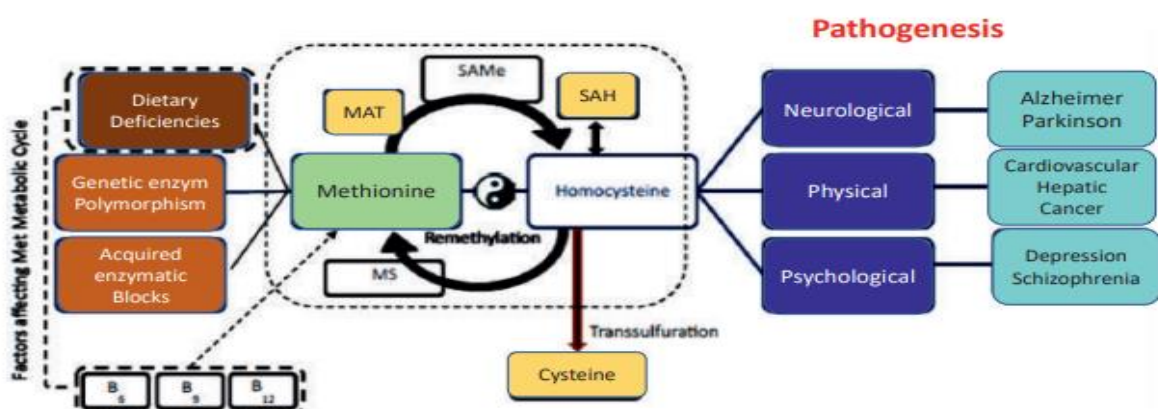
ditemukan pada kadar Hcy atau vitamin B12, pada pasien yang menerima dosis tinggi antipsikotik tipikal (setara klorpromazin >400 mg). Studi cross-sectional lain mengungkapkan tidak ada perbedaan yang signifikan pada kadar Hcy antara pasien skizofrenia yang menerima clozapine dalam monoterapi dan pasien kontrol sehat (Wysoki'nski dan Kłozewska, 2013). Ada juga satu penelitian yang menunjukkan hasil positif hubungan antara kadar Hcy dan N-desmethyl-olanzapine konsentrasi yang merupakan salah satu metabolit olanzapine utama (Lu et al., 2013). Hasil yang tidak konsisten ini mungkin dikaitkan dengan metodologi heterogen seperti perekrutan pasien yang berbeda ditentukan oleh durasi penyakit atau presentasi gejala, diet kebiasaan merokok atau faktor lain yang diketahui mempengaruhi metabolisme Hcy.

2.5. Asam Folat, *Methylcobalamin*, *Homocysteine* dan Skizofrenia

Defisiensi asam folat dan vitamin B12 (*methylcobalamin*) dikaitkan dengan gangguan neurologis, neuropsikiatri, termasuk neuropati, mielopati, mieloneuropati, ataksia serebelar, atrofi optik, dan gangguan kognitif, seperti demensia, psikosis, dan gangguan mood. Kedua vitamin tersebut memiliki peran penting dalam sistem saraf pusat berfungsi pada usia berapa pun, terutama pada konversi homosistein menjadi metionin, yang dimediasi oleh metionin sintetase dan merupakan langkah penting untuk sintesis nukleotida dan untuk metilasi gen.

Metionin merupakan sebuah jenis asam amino yang biasanya dimanfaatkan pada proses biosintesis protein. Gugus alfa amino terdapat di dalamnya, yaitu sebuah kelompok asam α -karboksilat serta rantai samping S-

methyl thioether sehingga dapat mengklasifikasikannya sebagai asam amino alifatik non-polar. Begitu esensial dan vitalnya metionin pada tubuh manusia yang artinya bahwa tubuh tak dapat melakukan sintesis membuat senyawa ini, dan ini tandanya senyawa ini perlu didapat dari diet harian. Vitamin B12-lah yang diajak bekerja sama oleh metionin bersama dengan asam folat sehingga tubuh dapat dibantu dalam mengatur pasokan protein yang terlalu banyak bagi yang melakukan diet tinggi protein. Defisiensi nutrisi kronis atau kurang suplementasi seperti folat, vitamin B12, vitamin B6, omega-3, dan mineral dapat mengganggu metabolisme satu karbon (*one-carbon metabolisme*) atau siklus metionin. Siklus metabolik metionin diatur oleh suplai vitamin B esensial. Gangguan pada siklus metionin dapat menyebabkan hiperhomocysteinemia yang berhubungan dengan abnormalitas genetik, perubahan epigenetik, dan hipometilasi DNA yang menyebabkan kerusakan sel dan neuronal injury di otak karena stres oksidatif (Crespo & Gonzalez, 2017).



Gambar 6. Siklus metionin dan hubungannya dengan kondisi pathogenesis

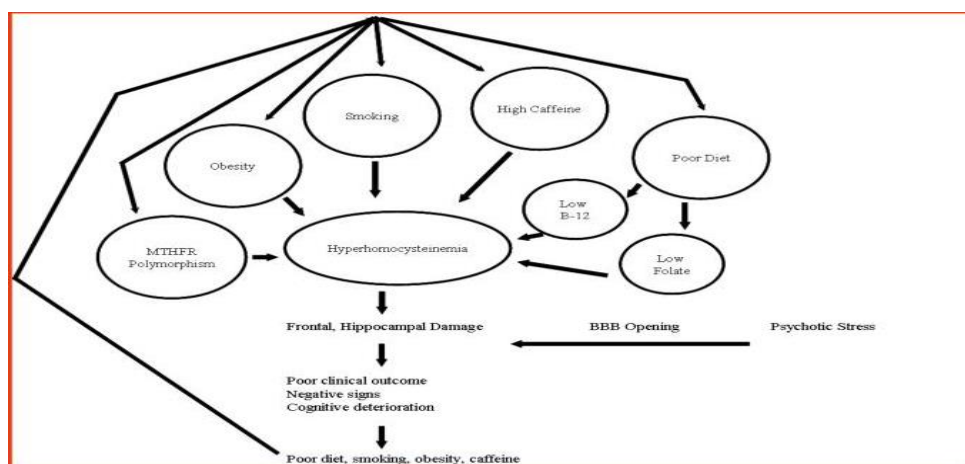
Gambar di atas menunjukkan pentingnya metabolisme metionin di mana defisiensi yang terjadi dalam diet, khususnya asupan folat, B6, dan B12.

Homocystein (Hcy) meningkat menyebabkan patogenesis kondisi neurologis, fisik, dan psikologis, hal ini menunjukkan pentingnya homeostasis siklus metionin dan asupan nutrisi yang adekuat untuk menjaga keseimbangan internal, di sisi lainnya sangat penting menitikberatkan kormobiditas antara kondisi neurologis dan psikologis (Crespo & Gonzalez, 2017).

Defisiensi asam folat berkaitan erat dengan gejala klinis skizofrenia. Teori saat ini menyatakan bahwa proses biokimia metilasi dasar neuropsikiatri adalah defisiensi asam folat. Hal ini telah dibuktikan dari beberapa studi klinis dan eksperimental. Reaksi penting yang menghubungkan asam folat dan vitamin B12 pada proses metilasi dikatalisis oleh enzim metionin sintetase. Reaksi ini terbentuk dari gugus metil 5-methyltetrahydrofolate (MTHF) yang ditransfer ke homosistein untuk membentuk metionin dan tetrahydrofolate. Sintesis de novo metionin memerlukan vitamin B12 yang terlibat langsung pada transfer metil kelompok sintesis S-adenosylmethionine (SAM), satu-satunya donor metil dalam berbagai reaksi metilasi melibatkan protein, fosfolipid dan amina biogenik. Produk dari semua reaksi metilasi adalah S-adenosylhomocysteine (SAH), yang dengan cepat dimetabolisme menjadi homosistein (Sarah, et.al. 2011).

Regland dkk. pertama kali mendeteksi kadar Hcy, dan terdeteksi kadar tinggi pada 45% pasien dengan skizofrenia. Pada studi yang dilakukan oleh Sumiao Zhou et al 2021, ditemukan kadar Hcy meningkat pada skizofrenia dibandingkan dengan yang kontrol orang sehat sehat pada berbagai kelompok umur. Konsisten dengan penelitian yang dilakukan oleh Haidemenos dkk mendefinisikan skizofrenia sebagai penyakit yang ditandai dengan defisit kognitif

umum, studi ini menunjukkan bahwa pasien dengan skizofrenia menunjukkan kondisi yang jauh lebih buruk pada tes neurokognitif daripada kontrol yang sehat di sebagian besar kelompok usia, yang menunjukkan terjadinya defisit kognitif pada awal perjalanan penyakit. Konsentrasi Hcy mula-mula menurun dan kemudian meningkat, sebagai level terendah berada pada usia 30-39 tahun dan meningkat secara signifikan setelah usia 40 tahun.



Gambar 7. Gaya Model Faktor yang mempengaruhi prognosis melalui Hiperhomocysteinemia

2.6 Farmakoterapi Risperidon Pada Skizofrenia

2.6.1 Farmakokinetik Risperidon

Risperidone adalah antipsikotik atipikal novel pertama. Itu diperkenalkan ke pasar pada awal 1990-an, dua puluh tahun setelah pengenalan clozapine. Ini adalah turunan benzisoksazol. Risperidon diabsorbsi dengan cepat setelah pemberian oral. Pada penelitian fase I, risperidon memperlihatkan farmakokinetik linier pada dosis antara 0,5-25 mg/hari. Risperidon dimetabolisme di hati menjadi 9-hidroksi risperidon. Profil hasil metabolitnya sama dengan komponen induknya. Kadar plasma puncak komponen induknya terlihat dalam satu jam setelah digunakan sedangkan hasil metabolitnya (9-

hidroksi risperidon) dalam tiga jam. Bioavailabilitasnya hampir 100%, baik pada risperidon maupun pada 9-hidroksi risperidon. Risperidon terikat dengan protein sebanyak 90% sedangkan metabolitnya sebanyak 70%. Ekskresinya terutama melalui urin yaitu sebanyak 31% dari dosis yang digunakan. Absorpsi obat tidak dipengaruhi oleh makanan. Risperidon dimetabolisme oleh enzim hepar yaitu CYP2D6. Waktu paruhnya bervariasi sesuai aktivitas enzim tersebut. Pada “metabolizer ekstensif”, yaitu pada sekitar 90% orang kulit putih dan 99% orang Asia, waktu paruh risperidon adalah sekitar tiga jam. Metabolitnya, 9-hidroksi risperidon, dimetabolisme lebih lambat oleh oksidatif N-dealkilasi. Sebaliknya, “metabolizer buruk” memetabolisme risperidon terutama melalui jalur oksidatif dan waktu paruhnya dapat lebih dari 20 jam (Azmanova, Pitto-Barry and Barry, 2018; Stępnicki, Kondej and Kaczor, 2018).

2.6.2 Farmakodinamika Risperidon

Risperidon bekerja sebagai antagonis poten pada serotonin (terutama 5-HT) dan dopamin D2. Afinitasnya terhadap reseptor α_1 dan α_2 juga tinggi tetapi terhadap α -adrenergik atau muskarinik afinitasnya lebih rendah. Afinitas risperidon terhadap 5-HT_{2A} adalah 1020 kali lebih kuat bila dibandingkan dengan terhadap reseptor D2. Pada in vivo, ikatan terhadap reseptor D2 terjadi pada dosis 10 kali lebih tinggi bila dibandingkan dengan ikatan terhadap reseptor 5-HT_{2A}. Afinitas terhadap reseptor 5-HT_{2A} adalah 100 kali lebih kuat bila dibandingkan dengan terhadap sub tipe reseptor serotonin lainnya. Metabolitnya, 9-hidroksirisperidon, mempunyai afinitas yang sama dengan komponen induknya. Baik risperidon maupun metabolitnya, memperlihatkan

afinitas yang tinggi pada reseptor 5-HT_{2A} pada jaringan otak tikus. Pada manusia terlihat pula pada sel COS-7. Ikatan risperidon terhadap reseptor 5-HT_{2A} adalah 20 kali lebih tinggi bila dibandingkan dengan klopazin dan 170 kali bila dibandingkan dengan haloperidol (Kusumawardhani A.A.A.A, Dharmono S, 2011; Stahl, 2013).

Afinitas risperidon dan 9-hidroksirisperidon terhadap dopamin D₄ dan D₂ sama kuatnya bila dibandingkan dengan klopazin dan haloperidol. Tidak ada afinitas risperidon terhadap reseptor asetilkolin muskarinik sedangkan terhadap histaminergik H₁, derajat afinitasnya adalah sedang. Afinitas risperidon terhadap reseptor α_2 adrenergik relatif lebih tinggi tetapi terhadap reseptor α_1 adrenergik adalah sebanding dengan klorpromazin dan 5-10 kali lebih kuat bila dibandingkan dengan klopazin. Penelitian yang menggunakan positron emission tomography (PET), dilakukan 12-14 jam setelah dosis terakhir risperidon, menunjukkan bahwa okupansi reseptor D₂ berkisar antara 63%-89%. Okupansi D₂ dengan risperidon, dosis 0,8 mg, adalah 50%. Subjek yang menggunakan risperidon 6 mg/hari memperlihatkan rerata okupansi D₂ sekitar 79%. Derajat okupansi yang sama terjadi pada olanzapine dengan dosis 30mg/hari. Penelitian yang menggunakan PET menunjukkan bahwa dosis 1-4 mg memblok D₂ reseptor dan aktivitas pada reseptor 5-HT₂ sesuai dengan yang dibutuhkan untuk memberikan efek terapeutik (Kusumawardhani A.A.A.A, Dharmono S, 2011; Stahl, 2013).

2.6.3 Dosis dan Interaksi Risperidon Pada Skizofrenia

Untuk preparat oral, risperidon tersedia dalam dua bentuk sediaan yaitu tablet dan cairan. Dosis awal yang dianjurkan adalah 2 mg/hari dan besoknya dapat dinaikkan menjadi 4 mg/hari. Sebagian besar ODS membutuhkan 4-6 mg/hari. Bila ODS memperlihatkan agitasi, dianjurkan untuk memberikan terapi tambahan lorazepam 2 mg/hari sampai agitasinya terkendali. Perbaikan dengan risperidon terlihat dalam delapan minggu pertama. Apabila respon risperidon tidak adekuat, dianjurkan untuk menaikkan dosis hingga 8 mg/hari. Responnya lebih cepat daripada haloperidol. Risperidon bisa diberikan sekali sehari dan efektivitasnya sama dengan pemberian dua kali per hari. Dosis untuk orang tua atau penderita Parkinson adalah 1 mg/hari atau lebih kecil untuk mencegah terjadinya efek samping. Fluoxetin dan paroksetin menghambat enzim CYP2D6. Kedua obat ini memblokir konversi risperidon menjadi metabolitnya sehingga kadar risperidon dapat meningkat. Sebaliknya, karbamazepin menginduksi enzim CYP2D6 sehingga meningkatkan konversi risperidon menjadi metabolit 9-hidroksi risperidon. Oleh karena itu, apabila risperidon diberikan bersamaan dengan karbamazepin, dosis risperidon harus ditingkatkan. Peningkatan konsentrasi plasma risperidon dapat meningkatkan risiko efek samping, misalnya terjadi simtom ekstrapiramidal. Risperidon merupakan inhibitor lemah enzim CYP2D6 sehingga pengaruhnya terhadap klirens obat lain tidak begitu bermakna. Orang tua, orang dengan metabolisme buruk, membutuhkan dosis yang lebih rendah (50%-60%)

(Kusumawardhani A.A.A.A, Dharmono S, 2011; Stahl, 2013; Stępnicki, Kondej and Kaczor, 2018).

2.7 Asam Folat

2.7.1 Definisi Asam Folat

Asam folat merupakan bagian dari vitamin B kompleks (B9) yang dapat diisolasi dari daun hijau (seperti bayam), buah segar, kulit, hati, ginjal, dan jamur. Asam folat disebut juga dengan folacin/liver lactobacillus cosil factor/factor U dan factor R.(Lanham SA, 2011) (Betty H, et.al 2017)

2.7.2 Sumber Asam Folat

Asam folat hanya ditemukan di dalam daging hewan dan produk-produk hewani. Orang yang hanya makan sayuran (vegetarian) dapat melindungi diri sendiri melawan defisiensi (kekurangan) dengan menambah konsumsi susu, keju dan telur.(Saresai, et.al, 2003)

2.7.3 Fungsi Asam Folat

Asam folat berperan penting pada saat pembelahan sel yang berlangsung dengan cepat. Asam folat juga memelihara lapisan yang mengelilingi dan melindungi serat saraf dan mendorong pertumbuhan normalnya. Selain itu juga berperan dalam aktifitas dan metabolisme sel-sel tulang. Vitamin B12 juga dibutuhkan untuk melepaskan folat, sehingga dapat membantu pembentukan sel-sel darah merah.(Katzung, 2010)

2.7.4 Efek Samping Asam Folat

Kekurangan vitamin B12 dapat menyebabkan kekurangan darah (anemia), yang sebenarnya disebabkan oleh kekurangan folat. Tanpa vitamin

B12, folat tidak dapat berperan dalam pembentukan sel-sel darah merah. Gejala kekurangan lainnya adalah sel-sel darah merah menjadi belum matang (immature), yang menunjukkan sintesis DNA yang lambat. Kekurangan asam folat dapat juga mempengaruhi sistem saraf, berperan pada regenerasi saraf perifer, dan mendorong kelumpuhan. Selain itu juga dapat menyebabkan hipersensitif pada kulit. Efek toksik asam folat yaitu pada dosis lebih dari 100 kali dosis harian yang dianjurkan, asam folat dapat meningkatkan frekuensi kejang pada penderita epilepsi dan memperburuk kerusakan saraf pada orang-orang yang menderita kekurangan vitamin B12. Dengan dosis per oral 15 mg/hari dapat terjadi tanda-tanda anorexia, nausea, abdominal distention, flatulence, bitter/bad taste, altered sleep patterns, kesulitan berkonsentrasi, iritabilitas, aktivitas berlebihan, depresi. (Brown et al 2014)

2.7.5 Dosis Asam Folat

- a. Profilaksis : kekurangan asam folat ringan diberikan folat oral 300-400 µg/hari, disertai pemberian vitamin dan diet tinggi protein. Di Amerika Serikat dianjurkan setiap produk makanan diberikan asam folat didalamnya.
- b. Kuratif diberikan asam folat pada anemia yang ringan secara oral 500-1000 gr/hari. Pada kasus yang lebih berat harus diberikan secara parenteral karena absorpsi asam folat terganggu akibat kerusakan pada usus. Jika terjadi pada akhir kehamilan, maka dibutuhkan transfusi darah.
- c. Untuk wanita yang mempunyai riwayat melahirkan bayi dengan NTD (Neural Tube Defect), diberikan asam folat 4 mg per hari selama kehamilan. (Lacy CF, 2011)

2.7.6 Sediaan Asam Folat

Bentuk sediaan asam folat yaitu tablet dan injeksi sedangkan posologinya, tablet 0.4 mg, tablet 0.8 mg, tablet 1 mg, injeksi 5 mg/mL. Asam folat dapat diberikan per oral, intravena, intra muskular, subkutan. (MIMS, 2009)

2.8 *Methylcobalamin*

2.8.1 Definisi *Methylcobalamin*

Methylcobalamin merupakan salah satu dari dua bentuk koenzim vitamin B12 (yang satu lagi adalah adenosylcobalamin). *Methylcobalamin* merupakan bentuk aktif vitamin B12 yang memiliki kemampuan untuk memulai regenerasi saraf tanpa efek yang tidak diinginkan. Hal ini disebabkan oleh karena ia memfasilitasi metilasi, suatu proses yang memproduksi dan mempertahankan zat kimia pada jaringan saraf dan otak. *Methylcobalamin* merupakan kofaktor pada enzim methionin synthase yang berfungsi untuk mentransfer gugus metil untuk regenerasi 19 methionine dari homosistein (Bachmann, 2001; Ide dkk, 1987; Kelly 1997). Pemberian *methylcobalamin* bisa memberikan keuntungan, karena tidak memerlukan proses konversi didalam tubuh untuk merubah cyanocobalamin menjadi *methylcobalamin* dan juga tubuh menjadi lebih cepat dalam mempersiapkan *methylcobalamin* dalam jumlah yang cukup untuk keperluan tubuh.

Methylcobalamin juga sangat penting untuk sintesis DNA selular dan karenanya memberikan kontribusi untuk berbagai fungsi jaringan tubuh, pembentukan selubung myelin, sehingga lebih cepat membagi dan mempercepat proliferasi sistem seluler seperti darah dan epithelium lambung

((Ming Zhang et al 2013) *Methylcobalamin* adalah co-faktor untuk sintesis metionin. Metilasi homosistein menjadi metionin membutuhkan methylcobalamin dan lima metil tetrahydrofolate. Dengan demikian pemberian *methylcobalamin* bisa berperan menurunkan homocystein yang merupakan molekul uremia sehingga bisa menurunkan terbentuknya ROS dan resiko komplikasi terhadap integritas dari neuron.

2.8.2 Struktur *Methylcobalamin*

Methylcobalamin adalah cobalamin yang berikatan dengan gugus metil (Meliala, 2008). Bentuk utama vitamin 12 yang highly crystallizable dan mengandung cyanide, yaitu cyanocobalamin (CNCbl) merupakan bentuk yang relatif stabil dan tampaknya tidak memiliki fungsi fisiologis sendiri. Derivatif vitamin B12 yang penting adalah bentuk koenzim organometalik yang lebih labil secara kimia, yaitu adenosylcobalamin (2,5'-deoxy-5'- adenosylcobalamin, AdoCbl) dan methylcob (III) alamin (3,MeCbl) begitu pula derivatif yang inorganik yaitu aquocob (III) alamin (dalam bentuk chloride $4+.Cl-,H_2OcbI.Cl$) dan hydroxycob (III) alamin (5,HOCbl). (Kelly,1997; Krautler, 1998; Eisai,Co Ltd,2007).

2.8.3 Farmakokinetik

Bukti-bukti menunjukkan bahwa *methylcobalamin* digunakan dengan lebih efisien dibanding cyanocobalamin untuk meningkatkan kadar salah satu bentuk koenzim dari vitamin B12. Bukti-bukti juga menunjukkan absorpsi yang serupa dari *methylcobalamin* setelah pemberian oral. Jumlah cobalamin yang terdeteksi setelah pemberian *methylcobalamin* dosis kecil secara oral serupa

dengan setelah pemberian cyanocobalamin; namun lebih banyak cobalamin yang terakumulasi di jaringan hepar setelah pemberian methylcobalamin. Ekskresi *methylcobalamin* melalui urin sekitar sepertiga dibandingkan dengan dosis cyanocobalamin yang sama, menunjukkan retensi jaringan yang lebih besar. Methylcobalamin dapat digunakan secara oral, intramuskular dan intravena.

Methylcobalamin menunjukkan tolerabilitas yang tinggi (Bachmann, 2001; Kelly 1997). Melalui pemberian secara oral, *methylcobalamin* diabsorpsi melalui saluran cerna. Setelah pemberian dosis tunggal 1500 mcg kepada seorang dewasa sehat konsentrasi maksimum 255 pg/mL akan dicapai dalam 3,6 jam. Waktu paruh serum setelah pemberian dosis tunggal 1500 mcg adalah 12,5 jam. (Meliala, 2008). Setelah pemberian dosis tunggal secara oral pada individu dewasa yang sehat dengan dosis 120 mcg dan 1500 mcg saat puasa, kadar puncak vitamin B12 dalam serum dicapai setelah 3 jam untuk kedua dosis dan ini bersifat dosedependent. Sekitar 40 % hingga 80 % dari jumlah total vitamin B12 yang diekskresikan di urin dalam 24 jam pertama setelah pemberian terjadi dalam 8 jam pertama. Setelah pemberian *methylcobalamin* dengan dosis 1500 mcg per hari selama 12 minggu berturut-turut dan perubahan pada konsentrasi B12 total pada serum diukur 4 minggu setelah pemberian terakhir. Konsentrasi serum meningkat dalam 4 minggu pertama setelah pemberian hingga dua kali dibanding kadar awal (Esai Co LTd, 2007) Tanaka et al (1981) (cited in Meliala, 2008).

Farmakodinamik Koenzim vitamin B12 mengkatalisasi reaksi enzimatik methylmalonyl-coenzyme A menjadi succinyl-coenzyme A, dan methylcobalamin berfungsi sebagai kofaktor enzim yang mengkatalisasi metilasi pada gugus sulfur homosistein menggunakan gugus metil dari N5-methyltetrahydrofolat, yang memproduksi tetrahydrofolate dan methionine. (Ming Zhang et al, 2013)

Methylcobalamin adalah kofaktor enzim methionine synthase yang berfungsi dalam reaksi transfer metil untuk regenerasi metionin dari homosistein. Methylcobalamin (CH₃-B12) dipakai oleh tubuh lebih efisien dari pada cyanocobalamin (CN-B12) (Meliala, 2008). Methylcobalamin adalah bentuk cobalamin yang aktif secara biologis, artinya methylcobalamin dapat langsung dipakai oleh tubuh dalam reaksi kimiawi tertentu untuk mencapai tujuan tertentu. Methylcobalamin dalam jumlah yang cukup sesuai kebutuhan tubuh dalam memperbaiki kerusakan neurologis. Methylcobalamin mengalami transpor lebih baik dalam organel sel saraf dibanding cyanocobalamin. Secara spesifik, methylcobalamin bertindak sebagai donor metil langsung pada reaksi metilasi DNA. Methylcobalamin juga membantu menstabilisasi protein enzim methionine synthetase pada kondisi defisiensi cobalamin. (Meliala,2008).

Dosis Methylcobalamin tersedia dalam bentuk kapsul, tablet dan ampul biasanya digunakan dosis 500 mcg melalui suntikan sebanyak 3 kali/minggu atau 750-1500 mcg/hari menggunakan tablet dibagi dalam 3 dosis. Untuk perlindungan terhadap penurunan kognitif yang berkaitan dengan usia bahkan sebelum gejala mulai nyata sesuai dosis 1 mg per hari.

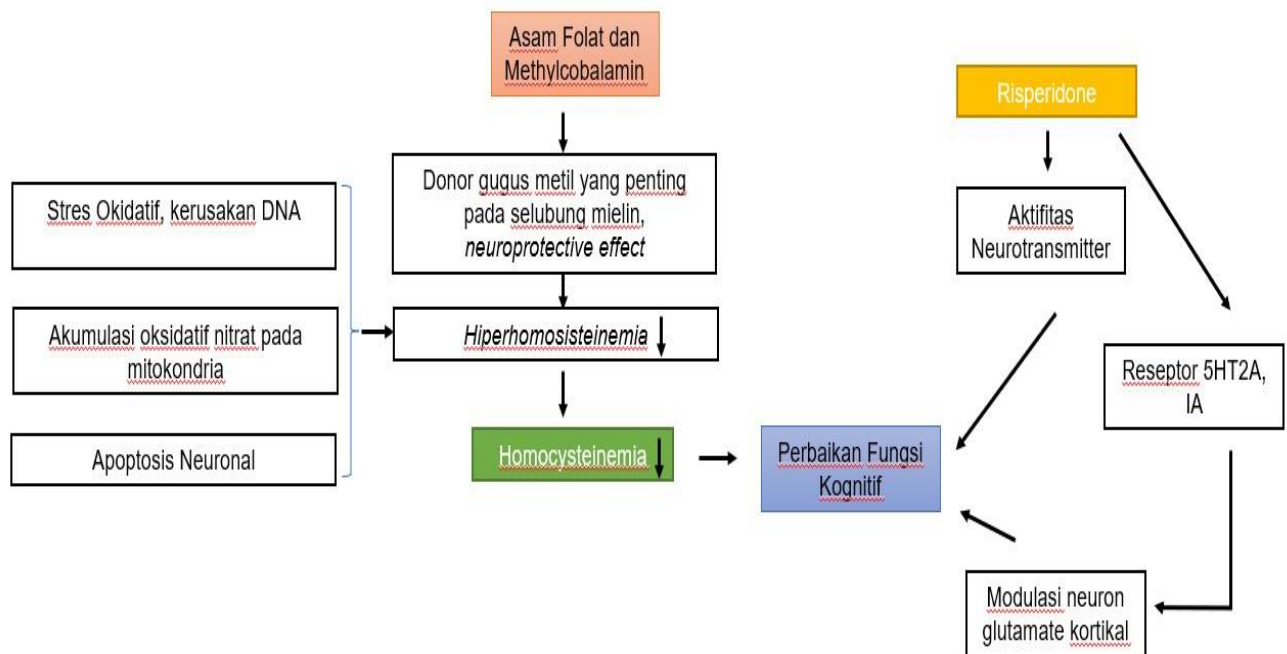
Peran Methylcobalamin mempengaruhi fungsi kognitif terutama melalui perannya sebagai kofaktor dalam pembentukan dan pemeliharaan sistem saraf pusat (Bryan J et al 2002) melalui dua proses mekanisme. Pertama, disebut hipotesis hypomethylation bahwa vitamin B secara langsung mempengaruhi penghambatan penyediaan methyl yang diperlukan pada reaksi-reaksi komponen sistem saraf pusat seperti protein, polipid, DNA; metabolisme neurotransmitter seperti monoamin (dopamin, norepineprin, dan serotonin), melatonin yang berperan penting untuk status neurologi dan psikologi. Kedua, hipotesis homosistein, bahwa asam folat, vitamin B6 dan vitamin B12 secara tidak langsung dan mungkin dalam waktu yang lama berpengaruh pada otak melalui cerebrovascular dan berfungsi memelihara integritas sistem saraf pusat melalui perannya dalam mencegah penyakit vasculer yang sangat penting dalam fungsi kognitif. Sedangkan penelitian Lewerin C et al (2005) pada kelompok lanjut usia di swedia, menunjukkan bahwa plasma homosistein dan serum Methyl Malonic Acid (MMA) yang tinggi berkorelasi terbalik dengan kemampuan kognitif dan kemampuan bergerak. Pemberian Methylcobalamin dan cobamide secara oral dapat menormalkan kadar plasma homosistein dan serum MMA. Beberapa studi dengan jelas menunjukkan kontribusi asam folat, vitamin B12 dan homosistein pada perubahan metabolisme karbon tunggal dan perannya dalam psikopatofisiologi skizofrenia. Serum dan RBC (Red Blood Cell) folat pada pasien penderita skizofrenia secara signifikan lebih rendah dari pada kelompok kontrol (Ahmad, 2011). Fava (2009) menyebutkan hasil penelitian kadar Serum TNF α (Tumor Necrotizing Factor α), IL-6 (Inter Leukin),

B12, homosistein, dan folat sel darah merah (RBC) serta genotipe MTHFR (Methylenetetrahydrofolate Reductase) pada kelompok pasien penderita skizofrenia 23 dibandingkan dengan kelompok kontrol dimana level RBC folat berkurang sementara konsentrasi homosistein dan sitokin meningkat dua kali pada seluruh pasien skizofrenia.

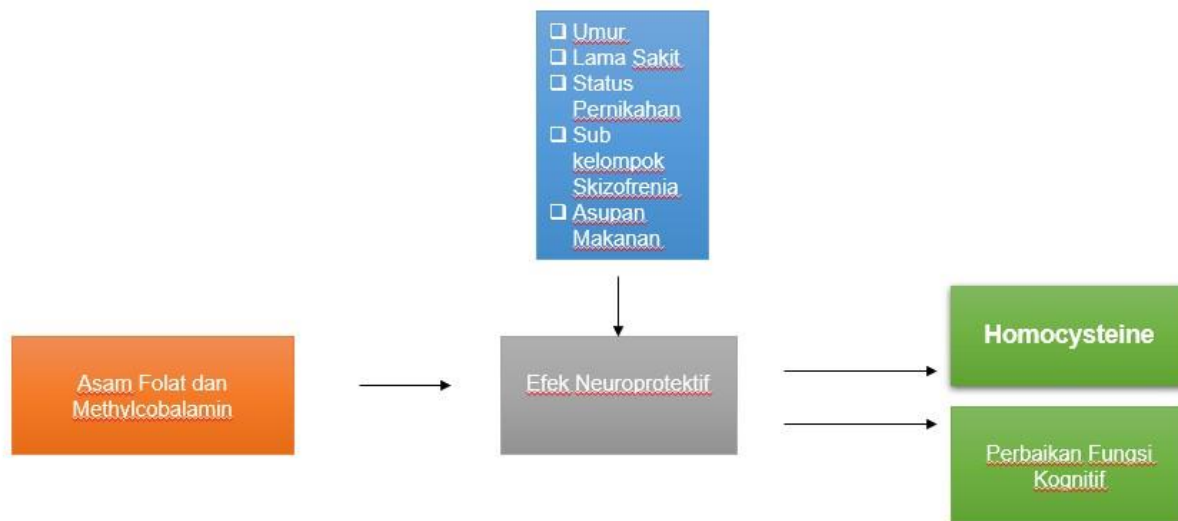
BAB III

KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP





3.1 KERANGKA TEORI



3.2 KERANGKA KONSEP



Keterangan :

-  : Variabel Bebas
-  : Variabel Antara
-  : Variabel Kendali
-  : Variabel Tergantung