

**TESIS**

**PENGARUH PEMBERIAN *ADJUVANT THERAPY* ASAM FOLAT DAN  
*METHYLCOBALAMIN* TERHADAP PERBAIKAN GEJALA KLINIS DAN  
KADAR *BRAIN DERIVED NEUTROPHIC FACTOR* PASIEN  
SKIZOFRENIA YANG MENDAPATKAN TERAPI RISPERIDON**

**Disusun dan Diajukan oleh :**

**dr. Najat Rany Kasir**

**C065192002**



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

**PENGARUH PEMBERIAN *ADJUVANT THERAPY* ASAM FOLAT DAN  
*METHYLCOBALAMIN* TERHADAP PERBAIKAN GEJALA KLINIS DAN  
KADAR *BRAIN DERIVED NEUTROPHIC FACTOR* PASIEN  
SKIZOFRENIA YANG MENDAPATKAN TERAPI RISPERIDON**

**KARYA AKHIR**

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1**

**KEDOKTERAN JIWA**

**Disusun dan Diajukan oleh**

**NAJAT RANY KASIR**

**Kepada**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1**

**KEDOKTERAN JIWA**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2023**

LEMBAR PENGESAHAN

**PENGARUH PEMBERIAN ADJUVANT THERAPY ASAM FOLAT DAN METHYLCOBALAMIN TERHADAP PERBAIKAN GEJALA KLINIS DAN KADAR BRAIN DERIVED NEUTROPHIC FACTOR PASIEN SKIZOFRENIA YANG MENDAPATKAN TERAPI RISPERIDON**

*Effect of Folic Acid and Methylcobalamin Adjuvant Therapy on Improvement of Clinical Symptoms and BDNF Levels of in Schizophrenia Patients*

Disusun dan Diajukan oleh:

**NAJAT RANY KASIR**

**C065192002**

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

Pada tanggal 25 Juli 2023

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama

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

Pembimbing Pendamping

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

Kepala Program Studi

Dr. dr. Saldah 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. 19680630-199603 2 001

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : dr. Najat Rany Kasir

NIM : C065192002

Program Studi : Spesialis-1 Kedokteran Jiwa

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis yang saya susun yang berjudul: "Pengaruh Pemberian *Adjuvant Therapy* Asam Folat dan *Methylcobalamin* Terhadap Perbaikan Gejala Klinis dan Peningkatan Kadar *Brain Derived Neurotrophic Factor* Pasien Skizofrenia yang Mendapatkan Terapi Risperidon" adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 25 Juli 2023

Yang menyatakan,

Najat Rany Kasir

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kita panjatkan kepada Allah Subhanahu Wa Ta'ala atas limpahan nikmat, berkah dan rahmat-Nya sehingga dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “Pengaruh Pemberian *Adjuvant Therapy* Asam Folat dan *Methylcobalamin* Terhadap Perbaikan Gejala Klinis dan Kadar *Brain Derived Neutrophic Factor* Pasien Skizofrenia yang Mendapatkan Terapi Risperidon” sebagai salah satu persyaratan dalam Ujian Akhir Nasional / National Board Examination (NBE) dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kedokteran Jiwa.

Pada penyusunan tesis ini, tentunya saya mengalami beberapa kendala, hambatan, tantangan, serta kesulitan namun karena adanya bimbingan dan dukungan dari berbagai pihak sehingga tesis ini dapat terselesaikan dengan baik.

Pada kesempatan ini pula saya 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 Kepala Pusat Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, **Dr. dr. Andi Muhammad Takdir Musba, Sp.An-KMN** atas pelayanan dan bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama mengikuti program pendidikan.
4. Ketua Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sekaligus Ketua Komisi Penasehat dalam penyusunan tesis 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 sekaligus penasehat akademik penulis, **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 penguji tesis ini, **dr. Erlyn Limoa, Sp.KJ, Ph.D** pribadi yang rendah hati yang banyak memberikan masukan, bantuan, arahan, perhatian, bimbingan dan dorongan motivasinya yang tidak kenal lelah kepada penulis selama proses pendidikan, **dr. Hawaidah, Sp.KJ (K)** sebagai Anggota Komisi Penasehat dalam penyusunan tesis ini, **Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes** sebagai Pembimbing Metodologi Penelitian serta **dr. Abdul Muis,**

**Sp.S (K)** sebagai Penguji, yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga memberikan bimbingan kepada penulis dalam proses penyusunan tesis ini.

7. Seluruh supervisor, staf dosen dan staf administrasi Prodi Spesialis Kedokteran Jiwa FK UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan motivasi kepada saya selama pendidikan.
8. Kedua orang tua saya Muh. Kasir, SE., M.Si dan Wa Ode Mety, SE atas kasih sayang dukungan dan terutama doa yang senantiasa diberikan sehingga bisa melewati masa pendidikan ini. Anak tersayang Mikayla Rayamus Meka dan khalifatullah Rayamus atas pengertiannya, semangat dan doa yang selalu diberikan.
9. Program Pemberian Bantuan Biaya PDS dan PDGS, Pusat Peningkatan Mutu SDM, Badan PPSDM Kesehatan-Kementrian Kesehatan Indonesia atas bantuan yang diberikan selama masa pendidikan, termasuk biaya penelitian dalam tesis ini.
10. Teman-teman seangkatan, dr. Dewi Nofianti, dr. Ottorian Palinggi, dr. A. Riasti Ica Ardilla, dan dr. Aphin Dili yang bersama-sama selama pendidikan, dalam keadaan suka maupun duka, dengan rasa persaudaraan saling membantu dan saling memberikan semangat selama masa pendidikan.
11. Rekan Residen Psikiatri FK UNHAS yang telah memberikan dukungan dan bantuan selama masa pendidikan.
12. Seluruh responden penelitian yang telah turut dalam penelitian ini

serta pihak RSKD Dadi Provinsi Sulawesi Selatan dan HUMRC FK Unhas atas bantuannya selama masa penelitian.

13. Pihak-pihak yang penulis tidak dapat sebutkan namanya satu persatu, yang telah memberikan bantuan dalam berbagai hal. Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan karya akhir ini masih jauh dari kesempurnaan. Semoga tesis yang telah saya susun ini yang diajukan dalam Ujian Akhir Nasional / National Board Examination (NBE) mendapatkan penilaian, kritik dan saran yang membangun untuk perbaikan tesis ini selanjutnya.

Makassar, 25 Juli 2023



Najat Rany Kasir



## ABSTRAK

**Judul.** Pengaruh Terapi Adjuvan Asam Folat dan Methylcobalamin Terhadap Perbaikan Gejala Klinis dan Kadar BDNF pada Pasien Skizofrenia

**Latar belakang :** Skizofrenia merupakan gangguan jiwa yang ditandai dengan delusi, halusinasi, gangguan kognitif dan afektif yang berdampak pada berbagai aspek kehidupan dan masyarakat. Pasien skizofrenia sering kali mengalami kekurangan vitamin dan mineral. Asam folat dan metilkobalamin sebagai terapi tambahan pada pasien skizofrenia dinilai dapat memperbaiki gejala klinis, memaksimalkan kualitas hidup pasien skizofrenia, dan meningkatkan kadar BDNF yang telah banyak diteliti sebagai penanda kognitif pada pasien skizofrenia.

**Objektif:** Mengetahui pengaruh terapi adjuvan asam folat dan metilkobalamin terhadap perbaikan gejala klinis dan kadar BDNF pada pasien skizofrenia yang mendapat terapi risperidone.

**Metode:** Kami menggunakan analisis eksperimental dalam penelitian kami dengan mengukur tes sebelum dan sesudah dengan pemilihan kelompok non-acak. Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Daerah Khusus Dadi Provinsi Sulawesi Selatan Indonesia pada bulan Februari–Maret 2023, dan pengujian sampel dilakukan ke Laboratorium Penelitian HUMRC Universitas Hasanuddin. Sebanyak 46 subjek dibagi menjadi kelompok perlakuan 23 subjek yang mendapat terapi risperidone 4-6 mg/hari ditambah terapi adjuvan asam folat dan metilkobalamin selama 8 minggu dan kelompok kontrol 23 subjek yang hanya mendapat terapi risperidone 4-6mg/hari. PANSS digunakan untuk menilai gejala klinis dan kadar BDNF serum diukur menggunakan uji *Enzyme-Linked Immunosorbent Assays* (ELISA). Uji korelasi Wilcoxon, Mann-Withney, dan Spearman dilakukan untuk melihat signifikansinya.

**Hasil:** Terdapat penurunan PANSS baik pada kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol setelah mendapat dosis terapi antipsikotik risperidone yang signifikan dengan nilai  $p < 0,001$ . Kelompok perlakuan dengan terapi antipsikotik risperidone dengan adjuvan asam folat dan metilkobalamin menunjukkan perbaikan gejala klinis sebesar 63,33 persen, dengan interpretasi gejala klinis menunjukkan perbaikan yang sangat besar, dibandingkan kelompok kontrol dengan perbaikan gejala klinis sebesar 46,19 persen, dengan interpretasi manifestasi klinis menunjukkan banyak perbaikan. Terdapat peningkatan kadar BDNF pada kelompok perlakuan yang mendapat terapi antipsikotik risperidone dengan terapi adjuvan asam folat dan metilkobalamin, dengan nilai  $p$  signifikan ( $< 0,001$ ) dibandingkan kelompok kontrol yang hanya mendapat terapi antipsikotik risperidone.

**Kesimpulan:** Efek Terapi Adjuvan Asam Folat dan Methylcobalamin serta Terapi Standar Risperidone 4-6 mg/hari dapat memperbaiki gejala klinis dan meningkatkan kadar BDNF serum.

**Kata Kunci:** Skizofrenia, Asam Folat, Methylcobalamin, Risperidone, Gejala Klinis, Serum BDNF

## ABSTRACT

**Title.** Effect of Folic Acid and Methylcobalamin Adjuvant Therapy on Improvement of Clinical Symptoms and BDNF Levels of in Schizophrenia Patients

**Background :** Schizophrenia is a mental disorder characterized by delusions, hallucinations, cognitive and affective impairments that impact various aspects of life and society. Schizophrenia patients often have a spectrum of vitamin and mineral deficiencies. Folic acid and methylcobalamin as adjuvant therapy in schizophrenia patients are considered to improve clinical symptoms, maximize the quality of life of schizophrenia patients, and increase BDNF levels, which have been widely studied as a cognitive marker in schizophrenia patients.

**Objective:** Determine the effect of folic acid and methylcobalamin adjuvant therapy on improving clinical symptoms and BDNF levels in schizophrenic patients receiving risperidone therapy.

**Method:** We used experimental analysis in our study by measuring pre- and post-tests with non-random group selection. This study was carried out at the Dadi Special Regional Hospital in South Sulawesi Province of Indonesia in February–March 2023, and sample testing was carried out to the HUMRC Research Laboratory of Hasanuddin University. A total of 46 subjects were divided into a treatment group of 23 subjects who received risperidone therapy of 4-6 mg/day plus adjuvant therapy of folic acid and methylcobalamin for 8 weeks and a control group of 23 subjects who only received risperidone therapy of 4-6 mg/day. PANSS was used to assess clinical symptoms, and serum BDNF levels were measured using enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA). The Wilcoxon, Mann-Withney, and Spearman correlation tests were carried out to see the significance.

**Results:** There was a decrease in PANSS both in the treatment group and in the control group after receiving a significant therapeutic dose of antipsychotic risperidone with a p value ( $< 0,001$ ). The treatment group with risperidone antipsychotic therapy with adjuvants of folic acid and methylcobalamin showed an improvement in clinic symptoms of 63.33 percent, with the clinical interpretation of symptoms showing very much improvement, compared to the control group with a clinical improvement of the symptoms of 46.19 percent, with the clinical manifestation interpretation showing much improvement. There was an increase in the level of BDNF in the treatment group receiving risperidone antipsychotic therapy with adjuvant therapy of folic acid and methylcobalamin, with a significant p value ( $<0,001$ ) compared to the control group that received only risperidone antipsychotic therapy.

**Conclusion:** Effects of Folic Acid and Methylcobalamin Adjuvant Therapy and Standard Therapy Risperidone 4-6 mg/day can improve clinical symptoms and increase serum BDNF levels.

Keywords: Schizophrenia, Folic acid, Methylcobalamin, Risperidone, Clinical Symptoms, BDNF Serum

## DAFTAR ISI

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS .....	iii
KATA PENGANTAR .....	iv
ABSTRAK.....	viii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR SINGKATAN.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus .....	5
1.4. Hipotesis Penelitian .....	6
1.5. Manfaat Penelitian.....	6
1.5.1. Manfaat Praktis .....	6
1.5.2. Manfaat Teoritis.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	7
2.1 Skizofrenia .....	7
2.2 Farmakoterapi Risperidon Pada Skizofrenia .....	27
2.3 Asam Folat .....	31
2.4 Methylcobalamin .....	33
2.7 Positive And Negative Sydrome Scale (PANSS).....	40
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP .....	43
3.1 KERANGKA TEORI.....	43
3.2 KERANGKA KONSEP.....	44
BAB IV METODE PENELITIAN .....	45
4.1 Desain Penelitian .....	45
4.2 Waktu dan Tempat Penelitian.....	45
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian .....	45
4.4 Jenis Data Dan Instrumen Penelitian.....	47
4.5 Manajemen Penelitian .....	48

4.6 Etik Penelitian.....	51
4.7 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel.....	52
4.8 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif .....	52
4.9 Alur Penelitian .....	55
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN .....	56
5.1. HASIL PENELITIAN.....	56
5.2 Pembahasan .....	67
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN .....	75
6.1 Kesimpulan.....	75
6.2 Saran.....	75
DAFTAR PUSTAKA.....	77
Lampiran .....	81

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1: Lima jalur dopamin di otak (Stahl, 2013) .....	11
Gambar 2. Metabolisme hubungan antara folat, vitamin B 12 dan metabolisme asam amino sulfur. ....	39

## DAFTAR BAGAN

Bagan 1 : Kerangka Teori .....	43
Bagan 2 : Kerangka Konsep .....	44
Bagan 3 : Alur Penelitian .....	55

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik Demografis Subjek Penelitian.....	57
Tabel 2. Hasil Pengukuran Gejala klinis Berdasarkan Nilai PANSS Total, Gejala Positif, Gejala Negatif, Psikopatologi Umum dan Kadar BDNF Minggu Baseline pada Kelompok Perlakuan dan Kontrol.....	58
Tabel 3. Perbandingan Gejala Klinis Berdasarkan Nilai PANSS, Gejala Positif, Negatif dan Psikopatologi Umum .....	59
Tabel 4. Perbaikan Gejala Klinis Berdasarkan Selisih Nilai PANSS pada Kelompok Perlakuan dan Kontrol pada Minggu Baseline, Minggu ke-4 dan Minggu ke-8.....	60
Tabel 5. Perbaikan Gejala Klinis Berdasarkan Persentasi Penurunan Nilai PANSS pada Kelompok Perlakuan dan Kontrol pada Minggu Baseline, Minggu ke-4 dan Minggu ke-8 .....	61
Tabel 6. Perbandingan Peningkatan BDNF Serum pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol .....	63
Tabel 7. Hubungan Antara Kadar BDNF Serum dan Nilai PANSS Total, Domain Gejala Positif, Gejala Negatif dan Psikopatologi Umum Pada Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol .....	65

## DAFTAR GRAFIK

Grafik 1. Hubungan skala CGI dengan Persentasi Penurunan Nilai PANSS .....	42
Grafik 2. Perbandingan Penurunan PANSS Total pada Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol.....	62
Grafik 3. Perbandingan Peningkatan BDNF Serum Darah pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol .....	64
Grafik 4. Korelasi Antara Nilai PANSS Total, Domain Gejala Positif, Gejala Negatif dan Psikopatologi Umum dengan BDNF pada Kelompok Perlakuan .....	66
Grafik 5. Korelasi Antara Nilai PANSS Total, Domain Gejala Positif, Gejala Negatif dan Psikopatologi Umum dengan BDNF pada Kelompok Kontrol .....	66



## DAFTAR SINGKATAN

WHO	<i>World Health Organization</i>
Riskesmas	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>
BDNF	<i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>
mRNA	Messenger RNA
SNP	Polimorfisme nukleotida
CSF	<i>Cerebrospinal Fluid</i>
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
D <sub>1/2</sub>	Reseptor Dopamin
5-HT	<i>5-hydroxytryptamine</i>
DLPFC	Dorsolateral Prefrontal Cortex
VMPFC	Ventromedial Prefrontal Cortex
NMDA	N-methyl-D-aspartate
DRN	Dorsal Raphe Nucleus
ACC	Anterior Cingulate Cortex
GABA	Gamma-aminobutyric Acid

SSP	Sistem Saraf Pusat
TrkB	Tropomyosin receptor kinase B
PANSS	<i>Positive and Negative Syndrom Scale</i>
VTA	Ventral Tegmentum Area
APG I/II	Antipsikotik Generasi I/II
ODS	Orang dengan Skizofrenia
CYP2D6	Cytochrome P450 2D6
RAS	Retikular Activating System
LTP	<i>Long Term Potensiation</i>
NGF	<i>Nerve Growth Factor</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
ScorsVi	Schizophrenia Rating Scale <i>versi Indonesia</i>
GI	Gastrointestinal
Ach	Acetylcholine
AChE	Asetilkolinesterase
BuChE	Butirikolinesterase
VACHT	Transporter vesikuler
M <sub>1,2,3,4,5</sub>	Reseptor muskarinik
PAM	Modulator alosterik positif
PANSS	<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang**

Skizofrenia merupakan gangguan mental berat dan bersifat kronis yang ditandai dengan serangkaian gejala termasuk delusi, halusinasi, ucapan atau perilaku yang tidak teratur, dan gangguan kemampuan kognitif dan afektif (Chien and Yip, 2013a). Pada penderita gangguan ini mengalami kemunduran fungsi di berbagai aspek kehidupan dan akhirnya berimplikasi pada kehidupan sosial dan ekonomi (Chien and Yip, 2013; Patel et al., 2014). Data dari Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) tahun 2018 menyatakan bahwa sekitar 23 juta jiwa di seluruh dunia menderita gangguan skizofrenia dan menurut data dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, prevalensi skizofrenia di Indonesia adalah sebesar 6,7 per 1000 rumah tangga. Data ini meningkat dari data tahun 2013 yang mencatat prevalensi penderita skizofrenia sebesar 1,3 per 1000 rumah tangga (World Health Organization 2017; Riskesdas, 2018).

Penelitian terbaru telah memfokuskan penggunaan farmakoterapi berupa antipsikotik atipikal (*Second Generation Antipsychotic/SGA*) untuk mengobati pasien setelah kondisi akut skizofrenia tertangani. Pemilihan SGA seperti Risperidon didasarkan pada kemampuan obat ini untuk memperbaiki gejala positif, gejala negatif, fungsi kognitif dan efek samping neuroleptik yang lebih rendah dibandingkan dengan obat antipsikotik

generasi pertama (*First Generation Antipsychotic/FGA*) (Kusumawardhani A.A.A.A, Dharmono S, 2011; Azmanova, Pitto-Barry and Nicolas P.E. Barry, 2018; Stępnicki, Kondej and Agnieszka A. Kaczor, 2018).

Telah disarankan bahwa 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 skizofrenia karena pasien skizofrenia memiliki risiko diet yang buruk (Kusumawardhani A.A.A.A, 2011; Azmanova, Pitto-Barry and Nicolas P E Barry, 2018; Stępnicki, Kondej and Agnieszka A Kaczor, 2018). Konsekuensinya, orang dengan skizofrenia sering memiliki spektrum defisiensi vitamin dan mineral, bahkan sebelum diberikan pengobatan antipsikotik (Firth *et al.*, 2017). Asam folat atau biasa disebut juga dengan vitamin B9, adalah salah satu dari delapan vitamin B. Asam folat sangat penting untuk fungsi otak dan memainkan peran penting dalam kesehatan mental dan emosional. Asam folat juga bekerja sama dengan *metylcobalamin* membantu membuat sel-sel darah merah dan membantu besi bekerja dengan baik dalam tubuh (Fernstrom JD and Fernstrom MH, 2011).

*Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) adalah faktor pertumbuhan sekretorik (neurotrofin) yang mendorong proliferasi dan kelangsungan hidup neuron, plastisitas sinaptik dan *long term potentiation* pada sistem saraf pusat. Karena perannya yang sangat kompleks, BDNF telah banyak diteliti memegang peran kunci yang mendasari regulasi fungsi

kognitif pada setiap individu. BDNF telah diselidiki secara luas berdasarkan hipotesis perkembangan neuron skizofrenia, mengingat perannya dalam perkembangan dan fisiologi SSP (Di Carlo, Punzi and Ursini, 2019). Beberapa bukti menunjukkan peran penting BDNF dalam skizofrenia. Studi post-mortem telah menemukan pengurangan ekspresi mRNA BDNF dan protein di korteks prefrontal dan hipokampus otak pasien skizofrenia. Namun, hubungan antara kadar serum BDNF dan psikopatologi skizofrenia kurang jelas (Durany et al., 2001; Weickert et al., 2003; Hashimoto et al., 2005; R Nieto, Kukuljan and Silva, 2013).

Asam folat dan *methylcobalamin* menyediakan substrat untuk reaksi metilasi intraseluler yang penting untuk perkembangan dan fungsi otak normal. Metilasi penting untuk sintesis dan perbaikan DNA, ekspresi gen, sintesis dan degradasi neurotransmisi, dan metabolisme homosistein (Frankenburg, 2007). Metabolisme folat yang abnormal telah terlibat dalam skizofrenia. Kadar folat darah yang rendah telah dilaporkan pada pasien dengan skizofrenia, dan berhubungan dengan manifestasi klinis terutama pada domain gejala negatif (Goff et al., 2004; Roffman et al., 2013).

Defisiensi folat secara spesifik mempengaruhi metabolisme pusat monoamin dan memperburuk gangguan psikiatri. 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 *methylcobalamin* (García-Miss et al., 2010).

Penelitian terakhir yang dilakukan Hidayati B., et.al 2017 di Surakarta dengan jumlah total subjek studi 60. Pemberian terapi tambahan asam folat dan *metyhlcobalamin* pada pasien skizofrenia kronis yang rawat inap di RSJD Surakarta menunjukkan perbedaan yang signifikan dibanding kelompok kontrol dalam perbaikan gejala positif, gejala negatif, psikopatologi umum dan skor total berdasarkan skor PANSS.

Sehingga berdasarkan beberapa penelitian diatas menunjukkan keefektifitas *adjuvant therapy* dalam hal ini asam folat dan *metyhlcobalamin* karena sama-sama berperan dalam proses homosistein. Berdasarkan pemaparan diatas, peneliti tertarik untuk meneliti lebih lanjut mengenai pemberian *adjuvant therapy* asam folat dan *metyhlcobalamin* terhadap perbaikan skor PANSS dan kadar *Brain Derived Neutrophic Factor* (BDNF) Plasma pasien skizofrenia mengingat penelitian mengenai pemberian asam folat dan *metyhlcobalamin* sebagai *adjuvant therapy* untuk pasien skizofrenia belum banyak dilakukan.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah : Bagaimana pengaruh pemberian *adjuvant therapy* asam folat dan *metyhlcobalamin* terhadap perbaikan gejala klinis dan kadar BDNF pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi risperidon?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh

pemberian *adjuvant therapy* asam folat dan *methylcobalamin* terhadap perbaikan gejala klinis dan kadar BDNF pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi risperidon.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur total *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS), Gejala Positif, Negatif dan Psikopatologi Umum pasien skizofrenia pada kelompok perlakuan yang mendapatkan risperidon, *adjuvant therapy* asam folat dan *methylcobalamin* pada minggu *baseline*, minggu ke-4 dan minggu ke-8.
2. Mengukur total *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS), Gejala Positif, Negatif dan Psikopatologi Umum pasien skizofrenia pada kelompok kontrol yang mendapatkan terapi risperidon pada minggu *baseline*, minggu ke-4 dan minggu ke-8.
3. Membandingkan perubahan nilai skala total *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS), Gejala Positif, Negatif dan Psikopatologi Umum pada kelompok perlakuan dan kontrol pada minggu *baseline*, minggu ke-4 dan minggu ke-8.
4. Mengukur kadar BDNF pasien skizofrenia kelompok perlakuan yang mendapatkan risperidon, *adjuvant therapy* asam folat dan *methylcobalamin* pada minggu *baseline* dan minggu ke-8.
5. Mengukur kadar BDNF pasien skizofrenia kelompok kontrol yang mendapatkan terapi risperidon pada minggu *baseline* dan minggu ke-8

6. Membandingkan perubahan kadar BDNF pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada minggu *baseline* dan minggu ke-8.

#### **1.4. Hipotesis Penelitian**

Hipotesis dari penelitian ini adalah “*Adjuvant therapy* asam folat dan *methylcobalamin* dapat meningkatkan kadar BDNF dan memperbaiki gejala klinis pasien skizofrenia”.

#### **1.5. Manfaat Penelitian**

##### **1.5.1. Manfaat Praktis**

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

##### **1.5.2. Manfaat Teoritis**

1. Menambah pengetahuan dan pemahaman mengenai pengaruh *adjuvant therapy* asam folat dan *methylcobalamin* terhadap perbaikan gejala klinis dan kadar BDNF pasien skizofrenia.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi pertimbangan dalam memberikan *adjuvant therapy* asam folat dan *methylcobalamin* sebagai terapi tambahan pada pasien skizofrenia untuk perbaikan gejala klinis dan kadar BDNF pasien skizofrenia.

##### **1.5.3. Manfaat Metodologik**

Menjadi dasar penelitian lebih lanjut mengenai pemberian *adjuvant therapy* asam folat dan *methylcobalamin* pada pasien skizofrenia.



## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Skizofrenia**

##### **2.1.1. Defenisi 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. Skizofrenia terdiri dari tiga jenis gejala, negatif, positif, dan kognitif. Gejala negatif telah dikonseptualisasikan sebagai aspek inti dari skizofrenia dan terdiri dari lima konstruksi termasuk pendataran afek atau tumpul (penurunan ekspresi emosional yang diamati dan reaktivitas), alogia (kurangnya tambahan, konten yang tidak diharapkan terlihat dalam pembicaraan normal), anhedonia (ketidakmampuan mengalami kesenangan), asosialitas (kurangnya motivasi untuk terlibat dalam interaksi sosial), dan avolition (kurangnya keinginan atau motivasi). Gejala positif termasuk delusi, halusinasi, perilaku aneh, dan gangguan pemikiran formal positif. Gejala kognitif meliputi masalah fokus yang buruk, defisit dalam fungsi eksekutif dan gangguan memori kerja (Stahl, 2013; Abul K. ABBAS, 2016; Zamanpoor, 2020).

Salah satu kompleksitas skizofrenia adalah tidak ada mekanisme

patofisiologi sentral, neuropatologi diagnostik, atau penanda biologis, yang telah dikenali pada skizofrenia. Untuk menjelaskan neuropatologi skizofrenia, sejumlah hipotesis berbeda termasuk hipotesis perkembangan saraf dan neurokimia telah diajukan. Tidak adanya bukti patologis neurodegeneratif seperti badan inklusi sitopatologis, neuritis distrofi, gliosis reaktif, demielinisasi, dan kehilangan neuronal secara keseluruhan pada skizofrenia, mendukung peran proses perkembangan saraf dalam neuropatologi skizofrenia. Namun, model perkembangan saraf dan neurodegeneratif yang diusulkan dari patologi tidak selalu eksklusif. Penggabungan model neurodevelopmental dan neurodegeneratif juga telah dihipotesiskan dalam neuropatologi skizofrenia (Wong and Van Tol, 2003; Stahl, 2013; Benjamin J. Sadock, Virginia A. Sadock, 2014).

### **2.1.2. Aspek Neurobiologi Skizofrenia**

#### **2.1.2.1 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

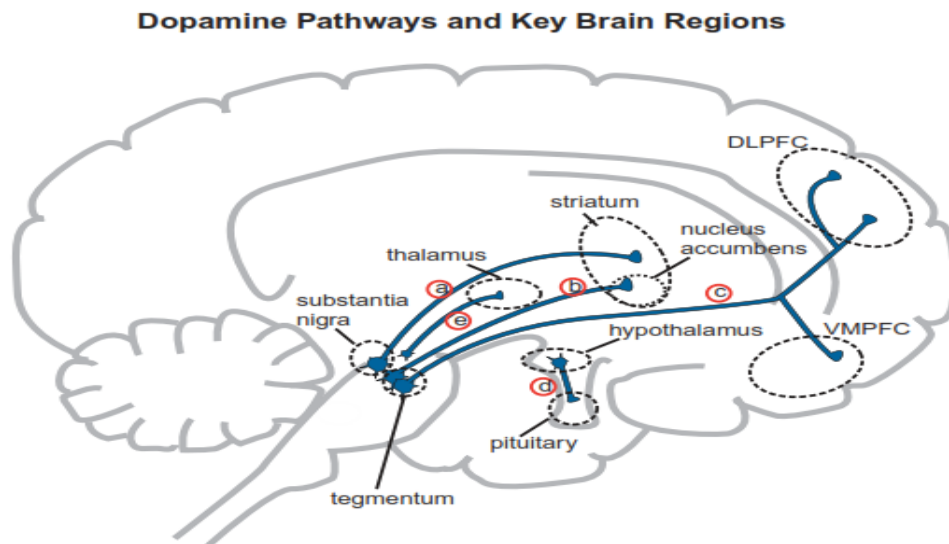
berlebihan pada skizofrenia (Stępnicki, Kondej and Agnieszka A. Kaczor, 2018). Dengan demikian diusulkan bahwa peningkatan neurotransmisi dopamin mungkin menjadi penyebab penyakit ini. Kemajuan antipsikotik baru sesuai dengan hipotesis dopaminergik skizofrenia karena gejala positif penyakit ini dapat 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 D<sub>2</sub> reseptor (Krishna R. 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 D<sub>2</sub> reseptor striatal overactivation dihasilkan dari hiperaktif proyeksi dopamin mesolimbic sementara gejala negatif dan kognitif hasil dari prefrontal cortex dopamin D<sub>1</sub> reseptor hypostimulation karena berkurangnya proyeksi dopamin mesocortical (Krishna R. Patel *et al.*, 2014; Stępnicki, Kondej and Agnieszka A. Kaczor, 2018; Zanelli *et al.*, 2019; Zamanpoor, 2020).

Seperti disebutkan di atas, reseptor dopamin D<sub>2</sub> adalah target obat untuk semua obat skizofrenia yang saat ini ada di pasaran. Antipsikotik generasi pertama adalah antagonis reseptor dopamin D<sub>2</sub> sementara obat generasi kedua selain berperan antaginis reseptor Dopamin D<sub>2</sub> juga agonis

parsial 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 D<sub>2</sub> 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 Agnieszka A. Kaczor, 2018). Blokade berkepanjangan reseptor dopamin juga D<sub>2</sub> mengarah ke downregulation dari D<sub>1</sub> reseptor di korteks prefrontal dan, akibatnya, hasil dalam penurunan yang signifikan dari memori kerja. Dengan demikian, agonis di D<sub>1</sub> reseptor di korteks prefrontal dapat memiliki peran penting dalam memori dan dengan demikian obat yang bekerja di reseptor D<sub>1</sub> mungkin menjadi sasaran pilihan untuk mengobati defisit kognitif pada skizofrenia (Howes and Kapur, 2009; Krishna R. 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, neurotransmiter lain, khususnya glutamat, penting untuk mekanisme

patomekanisme skizofrenia (Howes and Kapur, 2009; Stępnicki, Kondej and Agnieszka A. 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 aksonnnya 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 situs, termasuk abu-abu periaqueductal, mesencephalon ventral, nukleus hipotalamus, dan nukleus parabrachial lateral, dan memproyeksikan ke thalamus. Fungsinya saat ini belum banyak diketahui.

### 2.1.2.2 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 Nicolas P.E. Barry, 2018; Stępnicki, Kondej and Agnieszka A. 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 D<sub>2</sub> 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).

### **2.1.2.3 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<sub>3</sub> dan 5-HT<sub>6</sub>, 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 Nicolas P.E. Barry, 2018).

Pensinyalan berbasis reseptor serotonin diusulkan untuk memiliki peran penting dalam aksi antipsikotik atipikal. Disarankan bahwa antagonis reseptor 5-HT<sub>2A</sub> disertai dengan berkurangnya dopamin D<sub>2</sub> 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<sub>1A</sub> dan 5-HT<sub>2A</sub> 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<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>6</sub> dan 5-HT<sub>7</sub> reseptor, sebagian dapat bertanggung jawab atas "atipikalitas". Banyak penelitian menunjukkan bahwa agonis reseptor 5-HT<sub>1A</sub> parsial dan penuh dapat mengurangi katalepsi yang diinduksi antipsikotik. Akibatnya, obat generasi kedua tertentu yang menampilkan keseimbangan antara dopamin D<sub>2</sub> antagonisme atau agonis parsial dan 5-



HT<sub>1A</sub> reseptor agonis/parsial hasil agonis efek samping ekstrapiramidal rendah, yang ditunjukkan sebagai aktivitas cataleptogenic rendah pada model binatang. Polimorfisme gen reseptor 5-HT<sub>2C</sub> 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-HT<sub>7</sub> reseptor, membalikkan penarikan sosial yang diinduksi ketamin pada model tikus (Abi-Dargham, 2007; Azmanova, Pitto-Barry and Nicolas P.E. Barry, 2018; Stępnicki, Kondej and Agnieszka A. Kaczor, 2018).

#### **2.1.2.4 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 Nicolas P.E. 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 Nicolas P.E. Barry, 2018; Stępnicki, Kondej and Agnieszka A. Kaczor, 2018).

#### **2.1.2.5 Hipotesis Reseptor Nikotinik**

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 nikotinik. 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. Pengaruh merokok, bagaimanapun, pada pembalikan gerbang sensorik pendengaran yang diturunkan pada skizofrenia dapat melemah sebagai akibat dari desensitisasi reseptor nikotin. Ini terhubung dengan lokus kromosom 15q14 dari gen reseptor nikotik  $\alpha 7$ . Akibatnya, reseptor nikotik dapat menjadi target obat yang menarik untuk pengobatan skizofrenia (Brunzell and McIntosh, 2011; Wallace and Bertrand, 2015; Azmanova, Pitto-Barry and Nicolas P.E. Barry, 2018).

### **2.1.2.6 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. 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. 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 Agnieszka A. Kaczor, 2018).

### **2.1.3 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 diagnosisnya 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.

#### **2.1.4 Penatalaksanaan Skizofrenia**

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

psikososial dan rehabilitasi. Di samping kelebihanannya, APG-II mempunyai keterbatasan yaitu risiko efek samping penambahan berat badan, diabetes dan gangguan kardiovaskuler (Kusumawardhani A.A.A.A, Dharmono S, 2011; Benjamin J. Sadock, Virginia A. Sadock, 2014; Stępnicki, Kondej and Agnieszka A. Kaczor, 2018).

Terapi somatik pada skizofrenia meliputi tiga fase yaitu fase akut, stabilisasi dan stabil atau rumatan. Fase akut ditandai dengan gejala psikotik yang membutuhkan penatalaksanaan segera. Gejalanya dapat terlihat pada episode pertama atau ketika terjadinya kekambuhan skizofrenia. Fokus terapi pada fase akut yaitu untuk menghilangkan gejala psikotik. Fase akut biasanya berlangsung selama 4-8 minggu. Setelah fase akut terkontrol, ODS memasuki fase stabilisasi. Risiko kekambuhan sangat tinggi pada fase ini terutama bila obat dihentikan atau ODS terpapar dengan stresor. Selama fase stabilisasi, fokus terapi adalah konsolidasi pencapaian terapeutik. Dosis obat pada fase stabilisasi sama dengan pada fase akut. Fase ini berlangsung paling sedikit enam bulan setelah pulihnyai gejala akut. Fase selanjutnya adalah fase stabil atau rumatan. Penyakit pada fase ini dalam keadaan remisi. Target terapi pada fase ini adalah untuk mencegah kekambuhan dan memperbaiki derajat fungsi (Kusumawardhani A.A.A.A, Dharmono S, 2011; Benjamin J. Sadock, Virginia A. Sadock, 2014; Krishna R. Patel *et al.*, 2014).

Tujuan terapi pada fase akut adalah mencegah ODS melukai dirinya atau orang lain, mengendalikan perilaku yang merusak, mengurangi

beratnya gejala psikotik dan gejala terkait lainnya, misalnya agitasi, agresi, dan gaduh gelisah. Langkah pertama yang harus dilakukan adalah berbicara kepada ODS dan memberinya ketenangan. Langkah selanjutnya yaitu keputusan untuk memulai pemberian obat oral. Pengikatan atau penempatan ODS di ruang isolasi (seklusi) mungkin diperlukan dan hanya dilakukan bila ODS berbahaya terhadap dirinya dan orang lain serta bila usaha restriksi lainnya tidak berhasil. Pengikatan tersebut hanya boleh untuk sementara yaitu sekitar dua-empat jam dan ini digunakan untuk memulai pengobatan. Setelah mendapat obat, biasanya ODS akan lebih tenang. Meskipun terapi oral lebih baik, pilihan obat injeksi untuk mendapatkan awitan kerja yang lebih cepat serta hilangnya gejala dengan segera perlu dipertimbangkan. Jenis terapi yang diberikan adalah APG I dosis terapi seperti Haloperidol injeksi 12.5-20 mg/hari, atau dengan menggunakan jenis APG II injeksi bila tersedia seperti Olanzapin dosis 10 mg/kali injeksi dan aripiprazole dosis 9.75 mg/kali injeksi. Intervensi psikososial pada fase akut bertujuan untuk mengurangi stimulus yang berlebihan, stresor lingkungan dan peristiwa-peristiwa kehidupan. Memberikan ketenangan kepada ODS atau mengurangi keterjagaan (arousal) melalui komunikasi yang baik, memberikan dukungan atau harapan, menyediakan lingkungan yang nyaman, tidak menuntut, toleran, hubungan yang bersifat suportif dengan klinikus dan tim yang memberi layanan perawatan, perlu dilakukan (Kusumawardhani A.A.A.A, Dharmono S, 2011; Benjamin J. Sadock, Virginia A. Sadock, 2014; Krishna R. Patel *et*

*al.*, 2014).

Selama fase stabilisasi, tujuan terapi adalah mengurangi stres pada ODS dan memberikan dukungan untuk mengurangi kekambuhan, meningkatkan adaptasi ODS terhadap kehidupan dalam masyarakat, memfasilitasi pengurangan gejala secara terus-menerus dan konsolidasi remisi, dan meningkatkan proses penyembuhan. Bila ODS memiliki perbaikan dengan obat tertentu, obat tersebut dapat dilanjutkan dan dipantau selama enam bulan. Penurunan dosis atau penghentian pengobatan pada fase ini dapat menyebabkan kekambuhan. Penilaian efek samping yang sudah terlihat pada fase akut secara terus-menerus perlu dilakukan. Selain itu, penyesuaian farmakoterapi untuk mengurangi efek samping yang dapat menyebabkan ketidakpatuhan terhadap pengobatan dan kekambuhan perlu pula dipertimbangkan. Pada fase ini pendekatan psikososial ditujukan untuk meningkatkan keterampilan orang dengan skizofrenia dan keluarga dalam mengelola gejala. Sifat pendekatan lebih luwes, mengajak orang dengan skizofrenia untuk mengenali gejala-gejala, melatih cara mengelola gejala, melatih kemampuan merawat diri, mengembangkan kepatuhan menjalani pengobatan. Teknik intervensi perilaku bermanfaat untuk diterapkan pada fase ini (Kusumawardhani A.A.A.A, Dharmono S, 2011; Benjamin J. Sadock, Virginia A. Sadock, 2014; Krishna R. Patel *et al.*, 2014).

Setelah ODS mencapai fase stabil atau fase terapi rumatan, perencanaan terapi jangka panjang untuk mengurangi risiko kekambuhan,

memantau dan mengurangi beratnya efek samping obat, perlu dilakukan. Mempertahankan pengobatan yang terus-menerus dikaitkan dengan rendahnya kekambuhan. Klinikus hendaklah mediskusikan dengan ODS risiko jangka panjang terapi rumatan obat yang sedang digunakan. Selain itu, dampak kekambuhan, misalnya efek kekambuhan terhadap fungsi sosial, pekerjaan, perilaku yang berbahaya akibat kekambuhan, risiko terjadinya resisten terhadap pengobatan perlu pula diinformasikan). Bila ada keputusan untuk menghentikan pengobatan, penghentian harus berangsur-angsur (misalnya, penurunan dosis sekitar 10% per bulan). Klinikus hendaklah mengedukasi ODS dan keluarga mengenai tanda-tanda awal kekambuhan dan memberikan edukasi tindakan yang harus dilakukan bila gejala awal in terlihat.

## **2.2 Farmakoterapi Risperidon Pada Skizofrenia**

### **2.2.1 Farmakokinetik Risperidon**

Risperidon adalah antipsikotik atipikal novel pertama. Itu diperkenalkan ke pasar pada awal 1990-an, dua puluh tahun setelah pengenalan clozapine. Ini adalah turunan benzisoksazol. Risperidon diabsorpsi 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 Nicolas P.E. Barry, 2018; Stępnicki, Kondej and Agnieszka A. Kaczor, 2018).

### **2.2.2 Farmakodinamika Risperidon**

Risperidon bekerja sebagai antagonis poten pada serotonin (terutama 5-HT ) dan dopamin D2. Afinitasnya terhadap reseptor  $\alpha$ 1 dan  $\alpha$ 2 juga tinggi tetapi terhadap  $\alpha$ -adrenergik atau muskarinik afinitasnya lebih rendah. Afinitas risperidon terhadap 5-HT<sub>2A</sub> 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<sub>2A</sub>. Afinitas terhadap reseptor 5-HT<sub>2A</sub> 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<sub>2A</sub> pada jaringan otak tikus. Pada manusia terlihat pula pada sel COS-7. Ikatan risperidon terhadap reseptor 5-HT<sub>2A</sub> adalah 20 kali lebih tinggi bila dibandingkan dengan klozapin dan 170 kali bila dibandingkan dengan haloperidol (Kusumawardhani A.A.A.A, Dharmono S, 2011; Stahl, 2013).

Afinitas risperidon dan 9-hidroksirisperidon terhadap dopamin D<sub>4</sub> dan D<sub>2</sub> sama kuatnya bila dibandingkan dengan klozapin dan haloperidol. Tidak ada afinitas risperidon terhadap reseptor asetilkolin muskarinik sedangkan terhadap histaminergik H, derajat afinitasnya adalah sedang. Afinitas risperidon terhadap reseptor  $\alpha_2$  adrenergik relatif lebih tinggi tetapi terhadap reseptor  $\alpha_1$  adrenergik adalah sebanding dengan klorpromazin dan 5-10 kali lebih kuat bila dibandingkan dengan klozapin. Penelitian yang menggunakan positron emission tomography (PET), dilakukan 12-14 jam setelah dosis terakhir risperidon, menunjukkan bahwa okupansi reseptor D<sub>2</sub> berkisar antara 63%-89%. Okupansi D<sub>2</sub> dengan risperidon, dosis 0,8 mg, adalah 50%. Subjek yang menggunakan risperidon 6 mg/hari memperlihatkan rerata okupansi D<sub>2</sub> sekitar 79%. Derajat okupansi yang sama terjadi pada olanzapine dengan dosis 30mg/hari. Pada beberapa subjek, besarnya okupansi ini dapat melebihi ambang terjadinya EPS. Okupansi 5-HT<sub>2A</sub> lebih besar dari 95% terjadi pada risperidon dengan dosis 2-4mg/hari. Penelitian prelinik menunjukkan bahwa kemampuannya mengantagonis dopamin sama kuatnya dengan

haloperidol tetapi dalam menginduksi terjadinya katalepsi, kemampuannya kurang bila dibandingkan dengan haloperidol. Oleh karena itu, efek samping ekstrapiramidal lebih ringan pada risperidon bila dibandingkan dengan haloperidol dan bermanfaat dalam mengatasi gejala negatif pada skizofrenia. Penelitian yang menggunakan PET menunjukkan bahwa dosis 1-4 mg memblok D2 reseptor dan aktivitas pada reseptor 5-HT<sub>2</sub> sesuai dengan yang dibutuhkan untuk memberikan efek terapeutik (Kusumawardhani A.A.A.A, Dharmono S, 2011; Stahl, 2013).

### **2.2.3 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 memblok 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 Agnieszka A. Kaczor, 2018).

## **2.3 Asam Folat**

### **2.3.1 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 (Hidayati, Sudiyanto and Fanani, 2017; Fernstrom JD and Fernstrom MH, 2011).

### **2.3.2 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 (Fernstrom JD and Fernstrom MH, 2011; Roffman *et al.*, 2013)

### **2.3.3 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. *Methylcobalamin* juga dibutuhkan untuk melepaskan folat, sehingga dapat membantu pembentukan sel-sel darah merah (Katzung, B.G. 2010).

### **2.3.4 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 (Berdanier CD, et.al, 2008 & Muskiet FAJ, et.al, 2006)

### **2.3.5 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 tranfusi darah.
- c. Untuk wanita yang mempunyai riwayat melahirkan bayi dengan NTD (Neural Tube Deffect), diberikan asam folat 4 mg per hari selama kehamilan (Lacy CF, 2011)

### **2.3.6 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).

## **2.4 Methylcobalamin**

### **2.4.1 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 (Venu.M, 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 kompliksi terhadap integritas dari neuron.

#### **2.4.2 Struktur *Methylcobalamin***

*Methylcobalamin* adalah cobalamin yang berikatan dengan gugus metil. Bentuk utama vitamin 12 yang highly crsyallizable 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).

#### **2.4.3 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 dieksresikan 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).

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.

## **2.5 Biomekanik Asam Folat dan *Methylcobalamin* Pada Neuropsikiatri**

Asam folat, atau disebut juga vitamin B9, adalah salah satu dari delapan vitamin B. Asam folat sangat penting untuk fungsi otak dan memainkan peran penting dalam kesehatan mental dan emosional. Asam folat juga bekerja sama dengan vitamin B12 untuk membantu membuat sel-sel darah merah dan membantu besi bekerja dengan baik dalam tubuh (Lanham SA, 2011).

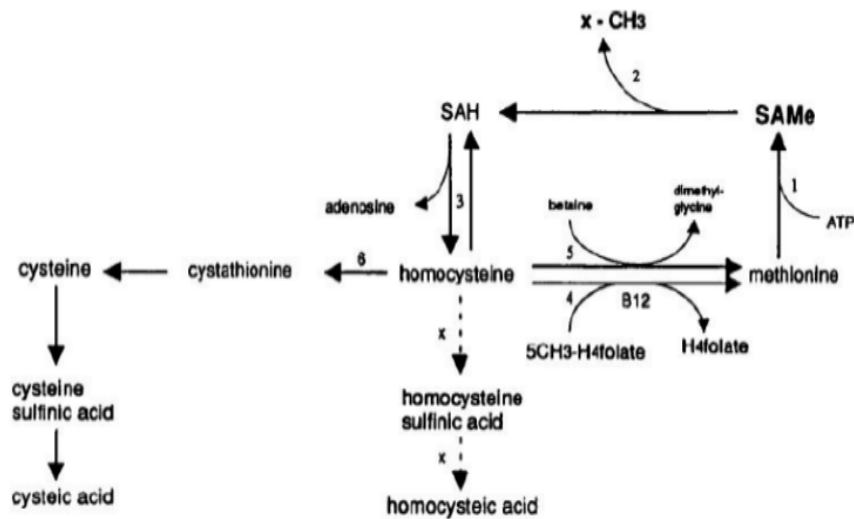
Defisiensi asam folat berkaitan erat dengan gejala klinis skizofrenia. Beberapa literatur menunjukkan adanya berbagai macam teori yang mengemukakan hal ini diantaranya sebagai berikut. Salah satu literatur menjelaskan bagaimana peran GCPII (Glutamat Karbonpeptidase II) mengatur penyerapan folat dan aktivasi reseptor asam N-metil-D-aspartat. Adanya aktivitas GCPII yang rendah pada otak menyebabkan terjadinya hipoaktivitas reseptor N-methyl-D-aspartic acid (NMDA). GCPII lalu mengubah antagonis NMDA N-asetil-aspartil glutamat menjadi N-asetil aspartat dan glutamat. Dengan demikian, terjadi aktivasi neuron glutamat yang menginervasi neuron dopamin spesifik, yang kemudian mengakibatkan hiperaktif neuron dopamin dimesolimbik serta dapat juga menyebabkan hipoaktifitas neuron dopamin mesokortikal. Apabila terjadi kedua hal tersebut dapat dikaitkan dikaitkan dengan gejala positif maupun negatif skizofrenia. GCPII juga ditemukan dalam epithelial brush border membrane usus, di mana ia memotong bagian glutamat dari foyl-poliglutamat makanan untuk memfasilitasi penyerapan folat. Peran ganda

untuk GCPII ini menunjukkan bahwa hipofolatemia dan gejala klinis hipofungsi NMDA mungkin mencerminkan aktivitas GCPII yang rendah (Goff DC, 2004 & Stahl's, 2013).

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 (gambar 2). 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).

Homosistein dihasilkan sepenuhnya dari siklus metilasi. Defisiensi asam folat menyebabkan efek pada sintesis metionin. Penelitian Stabler menunjukkan bahwa plasma total homosistein meningkat signifikan pada keadaan defisiensi folat dan vitamin B12 sebagai akibat dari penurunan aktivitas metionin sintetase dan kegagalan pembentukan methylate homosistein secara efektif (Sarah, et.al. 2011).





**Gambar 2. Metabolisme hubungan antara folat, vitamin B 12 dan metabolisme asam amino sulfur. Enzim kunci: 1, Metionin adenosyltransferase; 2, x-methyltransferase; 3, Sadenosylhomocysteine hydrolase; 4, Metionine sintetase; 5, methyltransferase betaine-homocysteine; 6, cystathionine-P-sintetase (Betty H, et.al 2017).**

## 2.6 Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) dan Skizofrenia

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) adalah polipeptida sekretori yang didistribusikan di sistem saraf pusat (SSP), seperti di organ lain, dan terlibat dalam banyak proses seluler yang mengatur perilaku. BDNF adalah anggota dari keluarga besar faktor pertumbuhan yang disebut neurotropin, yang mengatur proliferasi, diferensiasi, kelangsungan hidup dan kematian sel saraf dan glial. Di otak, BDNF diekspresikan oleh neuron glutamatergik dan sel glial tetapi tampaknya tidak oleh neuron penghambat. Sejumlah penelitian yang luar biasa dalam dua dekade terakhir menunjukkan bahwa BDNF dilepaskan pada sinaps yang memengaruhi plastisitas sinaptik yang menghasilkan perubahan kritis dalam fungsi kognitif, pembelajaran, dan memori. Disfungsi kognitif dan kelainan pada proses otak yang mendasari dianggap sebagai gejala klinis inti dan fitur

biologis dalam patofisiologi gangguan kejiwaan (R. Nieto, Kukuljan and Silva, 2013; Di Carlo, Punzi and Ursini, 2019).

BDNF telah diselidiki secara luas berdasarkan hipotesis perkembangan saraf skizofrenia, mengingat perannya dalam perkembangan dan fisiologi SSP. Memang, ekspresi BDNF diatur secara temporal dalam mempromosikan kelangsungan hidup neuron dan plastisitas sinaptik. Pensinyalan BDNF secara kritis dapat mempengaruhi struktur dan fungsi beberapa sirkuit saraf, terlibat dalam modulasi beberapa sistem neurotransmitter, termasuk dopaminergik, serotoninergik, dan sistem GABAergik, semuanya terkait erat dengan skizofrenia. Dalam hal ini, pensinyalan BDNF-TrkB yang terganggu selama periode perkembangan kritis dapat mengganggu perkembangan normal sistem ini, yang menyebabkan disregulasi fisiologis dan kerentanan terhadap skizofrenia (R. Nieto, Kukuljan and Silva, 2013; Di Carlo, Punzi and Ursini, 2019).

## **2.7 Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS)**

Instrumen PANSS digunakan untuk mengukur gejala positif dan negatif pada penderita skizofrenia. Instrumen ini memiliki beberapa kelebihan antara lain metode operasionalnya lebih jelas, penilaian gejala lebih menyeluruh, penentuan skornya lebih terstandarisasi serta sudah divalidasi di Indonesia (Sinaga, 2007). 45 Skala terdiri dari 7 angka untuk menilai 30 butir gejala dengan derajat beratnya masing-masing. Skala penilaian diberikan defenisi yang jelas dan terperinci. Skala 1 = tidak ada gejala; Skala 2 = gejala minimal; Skala 3 = gejala ringan; Skala 4 = gejala

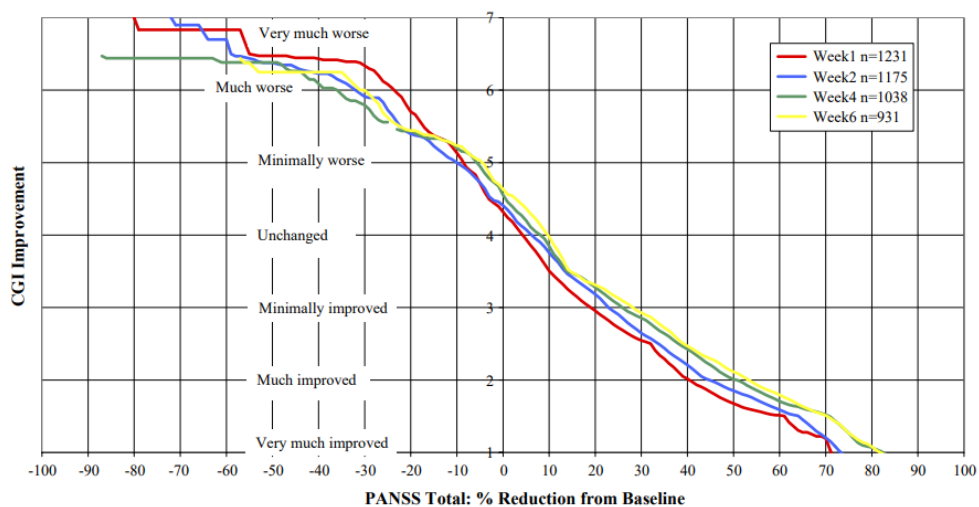
sedang; Skala 5 = gejala agak berat; Skala 6 = gejala berat; Skala 7 = gejala sangat berat. PANSS terdiri dari skala positif, skala negatif, dan skala psikopatologi umum.

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

Terdapat 46 Skor untuk gejala positif, negatif dan psikopatologis umum diperoleh dengan penjumlahan dari tingkatan point dari masing-masing kriteria. Pada gejala positif dan negatif penilaian antara 7 sampai 49, sedangkan penilaian pada psikopatologi umum antara 16–112. Untuk menentukan adanya perbaikan klinis atau keberhasilan suatu terapi dapat diukur saat sebelum terapi dan sesudah terapi.

Untuk menentukan perbaikan klinis atau keberhasilan suatu terapi dapat diukur saat sebelum terapi dan sesudah terapi. Presentase

perubahan total Nilai PANSS yang mengindikasikan perbaikan klinis yang dihubungkan dengan skala CGI (Clinical Global Impressions) adalah perbaikan minimal jika penurunan nilai  $\pm$  19-28%, banyak perbaikan jika terjadi penurunan nilai  $\pm$  40-53% dan sangat banyak perbaikan jika terjadi penurunan nilai  $\pm$  71-82%, seperti yang terlihat pada gambaran grafik 1 (Leucht et al., 2005).



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

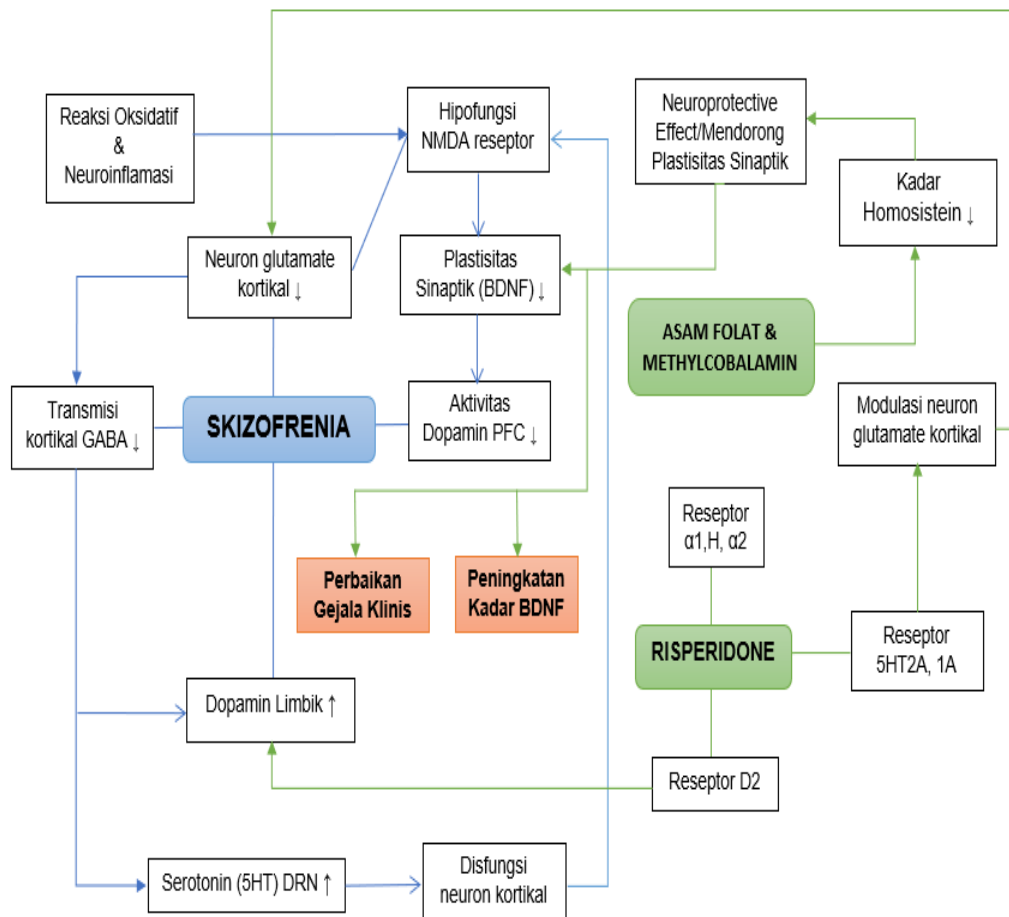
Ketika menghitung persentase pengurangan skor PANSS dari baseline, harus diingat untuk mengurangi skor minimal 30 untuk PANSS terlebih dahulu. Karena PANSS dinilai dalam skala 1–7, skor minimalnya (tanpa gejala) masing-masing adalah 30, bukan 0. Jika skor minimal tidak dikurangi, maka persentase penurunan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

### BAB III

## KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP

### 3.1 KERANGKA TEORI

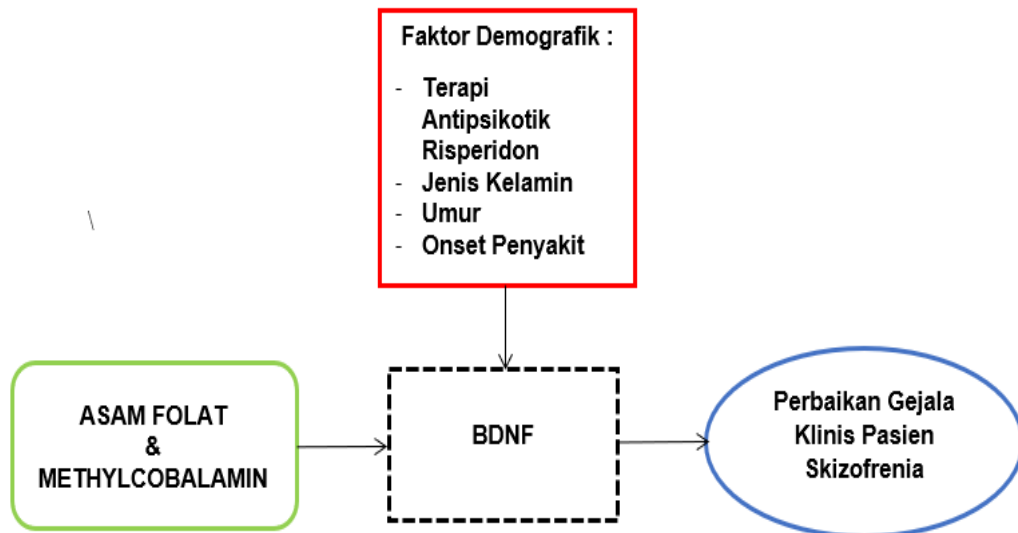
Berdasarkan teori yang telah dipaparkan dan ditelaah dari berbagai sumber, maka kerangka teori yang berhubungan dengan penelitian ini dapat dijabarkan pada skema berikut :



Bagan 1 : Kerangka Teori

### 3.2 KERANGKA KONSEP

Berdasarkan kerangka teori yang dikemukakan di atas, maka disusunlah pola variable sebagai berikut :



Keterangan :

- = Variabel bebas
- = Variabel antara
- = Variabel tergantung
- = Variabel kendali

**Bagan 2 : Kerangka Konsep**