

**TESIS**

**PENGARUH PEMBERIAN TERAPI ADJUVAN  
ACETYLSALICYLIC ACID TERHADAP PERBAIKAN  
GEJALA KLINIS & KADAR TNF- $\alpha$   
PADA PASIEN SKIZOFRENIA**

**Disusun dan Diajukan oleh**

**dr. Lutfi Jauhari**

**C065191003**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1**

**KEDOKTERAN JIWA**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2023**

**PENGARUH PEMBERIAN TERAPI ADJUVAN  
ACETYLSALICYLIC ACID TERHADAP PERBAIKAN  
GEJALA KLINIS & KADAR TNF- $\alpha$   
PADA PASIEN SKIZOFRENIA  
KARYA AKHIR**

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

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

**Disusun dan Diajukan oleh**

**LUTFI JAUHARI**

**Kepada**

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

**UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

## LEMBAR PENGESAHAN

**PENGARUH PEMBERIAN TERAPI ADJUVAN ACETYLSALICYLIC ACID  
TERHADAP PERBAIKAN GEJALA KLINIS & KADAR TNF- $\alpha$  PADA PASIEN  
SKIZOFRENIA**

*Effect of Adjuvant Acetylsalicylic Acid Therapy on Improvement of Clinical  
Symptoms & TNF- $\alpha$  Levels in Schizophrenic Patients*

Disusun dan Diajukan oleh:

**LUTFI JAUHARI**

**C065191003**

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 4 Juli 2023

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama

dr. Erlyn Limoa, Sp.KJ,Ph.D  
NIP. 19771117 200912 2 002

Pembimbing Pendamping

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

Ketua Program Studi

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

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin



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

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : dr. Lutfi Jauhari

NIM : C065191003

Program Studi : Ilmu Kedokteran Jiwa

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis yang saya susun yang berjudul: "**Pengaruh Pemberian Terapi Adjuvan *Acetylsalicylic acid* Terhadap Perbaikan Gejala Klinis & Kadar TNF- $\alpha$  Pada Pasien Skizofrenia**", 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, 4 Juli 2023

nyatakan,  
  
Lutfi Jauhari

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 Terapi Adjuvan Acetylsalicylic acid Terhadap Perbaikan Gejala Klinis & Kadar TNF- $\alpha$  Pada Pasien Skizofrenia" 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 sebagai penguji tesis ini sekaligus Penasehat Akademik penulis **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 dan Anggota Komisi Penasihat 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 Ketua Komisi Penasehat **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. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.K.M** sebagai Pembimbing Metodologi Penelitian serta **Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK (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 Ilmu Kedokteran Jiwa FK UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan motivasi kepada saya selama pendidikan.
8. Kedua orang tua Ayahanda Minari (alm), Dra. Siti Rofiah (alm), Bapak Sukardi S.Ag, MM, Deviana Yupita, SE, S.Pd atas kasih sayang dukungan dan terutama doa yang senantiasa diberikan sehingga bisa melewati masa pendidikan ini. Istri tercinta Lia Nuraini S.Tr.Keb dan anak tersayang Lukman Faqih AL-Jauhari dan Latif Fauzan AL-Jauhari 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. Nur Insani Abbas, dr. Bambang Purnomo, dr Febry, dan dr. Ardiansyah yang bersama-sama selama pendidikan, dalam keadaan suka maupun duka, dengan rasa persaudaraan saling membantu dan saling memberikan semangat selama masa pendidikan.
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 RSPTN 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, 4 Juli 2023

Lutfi Jauhari



## ABSTRAK

**Judul.** Pengaruh Pemberian Terapi Adjuvan *Acetylsalicylic acid* Terhadap Perbaikan Gejala Klinis & Kadar TNF- $\alpha$  Pada Pasien Skizofrenia

**Latar Belakang:** Konsep pengobatan adjuvan terbaru adalah *Acetylsalicylic acid* yang memiliki kandungan sifat antiinflamasi dan terbukti dengan pemberian yang tepat dapat memberikan manfaat fisiologis dan psikologis. Sebagian besar studi menyarankan pemberian *Acetylsalicylic acid* mengurangi inflamasi dan perbaikan klinis dari Skizofrenia. Penelitian yang melibatkan uji klinis masih sangat terbatas mengenai pemberian *Acetylsalicylic acid* terhadap pasien Skizofrenia.

**Tujuan:** Mengetahui pengaruh pemberian adjuvan terapi *Acetylsalicylic acid* terhadap perbaikan gejala klinis dan kadar TNF- $\alpha$  serum pasien Skizofrenia.

**Metode :** Menggunakan Eksperimental *Double Blind* dilakukan di RSKD Provinsi Sulsel pada bulan Februari-Maret 2023 dan pengujian sampel dilakukan di Laboratorium Penelitian RSPTN UNHAS. Sampel penelitian adalah pasien Skizofrenia menjalani rawat inap yang mendapat Risperidon dosis terapi sebanyak 23 orang perlakuan dan 23 orang kontrol. Subjek penelitian diukur dengan PANSS pekan 0, 4, & 8 kemudian kelompok perlakuan mendapatkan *Acetylsalicylic acid* ½ tablet/12 jam/oral selama 8 pekan dan kelompok kontrol mendapat placebo ½ tablet /12 jam/oral selama 8 pekan. Serta dilakukan 2 kali pengukuran TNF- $\alpha$  dengan ELISA pada kedua kelompok yaitu pada awal pekan 0 dan akhir pekan ke 8.

**Hasil:** Penurunan kadar PANSS pada kelompok skizofrenia setelah mendapat terapi dosis antipsikotik dengan tablet *Acetylsalicylic acid* lebih besar penurunannya dibandingkan dengan kelompok yang tidak mendapat terapi *Acetylsalicylic acid* ( $p < 0,001$ ). Persentase perbaikan gejala klinis dihitung dengan hasil perbaikan gejala klinis dari persentase penurunan skor PANSS pada kelompok perlakuan sebesar 73,46% dengan interpretasi gejala klinis perbaikan sangat banyak, sedangkan pada kelompok kontrol persentase penurunan pada skor PANSS adalah 35,5% dengan interpretasi gejala klinis hanya perbaikan sedang. Serta penurunan kadar TNF- $\alpha$  baseline pada kelompok perlakuan dari 95,09 ng/l menjadi 60,52 ng/l setelah 8 minggu dengan selisih 34,57 ng/l atau 36,3% ( $p < 0,001$ ) dibandingkan kelompok kontrol pada baseline TNF- $\alpha$  dari 97,00 ng/l menjadi 87,82 ng/l dengan margin 9,18 ng/l atau 9,46% ( $p < 0,001$ ). Penurunan kadar TNF- $\alpha$  yang terjadi lebih besar pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol ( $p < 0,001$ ). Hal ini menandakan adanya perbaikan yang signifikan pada kadar TNF- $\alpha$  kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol.

**Kesimpulan:** Terdapat efek terapi adjuvan tablet *Acetylsalicylic acid* yang mendapat risperidon pada kelompok skizofrenia menunjukkan penurunan kadar TNF- $\alpha$  serum yang lebih besar dibandingkan yang hanya diberi risperidon dan terdapat efek pemberian tablet terapi adjuvant *Acetylsalicylic acid* yang mendapat risperidon kelompok pasien skizofrenia yang menunjukkan penurunan gejala klinis sangat banyak pada penderita skizofrenia dibandingkan yang hanya diberikan risperidon

**Kata kunci:** TNF- $\alpha$ , PANSS, *Acetylsalicylic acid*, Risperidon, Skizofrenia

## ABSTRACT

**Title:** *Effect of Adjuvant Therapy Acetylsalicylic acid On Improvement of Clinical Symptoms & TNF- $\alpha$  Levels in Schizophrenic Patients*

**Background:** *The newest adjuvant treatment concept is acetylsalicylic acid which contains anti-inflammatory properties and is proven with proper administration to provide physiological and psychological benefits. Most studies suggest that the administration of acetylsalicylic acid reduces inflammation and clinical improvement of Schizophrenia. Research involving clinical trials is still minimal regarding the administration Acetylsalicylic acid on schizophrenic patients.*

**Purpose:** *To determine the effect of adjuvant therapy acetylsalicylic acid on the improvement of clinical symptoms and serum TNF- $\alpha$  levels in schizophrenic patients.*

**Methods:** *This study uses Experimental Double Blind carried out at the South Sulawesi Provincial RSKD in February-March 2023 and sample testing was carried out at the UNHAS RSPTN Research Laboratory. The research sample was schizophrenia patients undergoing hospitalization who received therapeutic doses of risperidone as many as 23 treatment people and 23 control people. Research subjects were measured by PANSS weeks 0, 4, & 8 then the treatment group received acetylsalicylic acid  $\frac{1}{2}$  tablet/12 hours/oral for 8 weeks and the control group received a placebo  $\frac{1}{2}$  tablet/12 hours/oral for 8 weeks. As well as 2 times the measurement of TNF- $\alpha$  with ELISA in both groups, namely at the beginning of week 0 and at the end of week 8.*

**Results:** *Decreased PANSS levels in the schizophrenia group after receiving antipsychotic doses of therapy with tablets acetylsalicylic acid greater decline compared to the group that did not receive acetylsalicylic acid ( $p < 0.001$ ). The percentage of clinical symptom improvement was calculated with the results of clinical symptom improvement from the percentage reduction in the PANSS score in the treatment group of 73.46% with the interpretation of clinical symptoms very much improved, while in the control group, the percentage decrease in the PANSS score was 35.5% with the interpretation of clinical symptoms only moderate improved. As well as decreased levels of TNF- $\alpha$  baseline in the treatment group of 95.09 ng/l to 60.52 ng/l after 8 weeks with a margin of 34.57 ng/l or 36,3% ( $p < 0.001$ ) compared to the control group on TNF- $\alpha$  baseline from 97.00 ng/l to 87.82 ng/l with a margin of 9.18 ng/l or 9.46% ( $p < 0.001$ ). The reduction in TNF- $\alpha$  levels that occurred was greater in the treatment group than in the control group ( $p < 0.001$ ). This indicates a significant improvement in the levels TNF- $\alpha$  treatment group compared to the control group.*

**Conclusion:** *There was an effect of adjuvant therapy tablet acetylsalicylic acid who received risperidone in the schizophrenia group showed a greater decrease in serum TNF- $\alpha$  levels than those who were only given risperidone and there was an effect of Adjuvant therapy tablet Acetylsalicylic acid who received risperidone in the group of schizophrenic patients who showed a reduction in clinical symptoms were very much in schizophrenic sufferers than those who were only given risperidone*

**Keywords:** *TNF- $\alpha$ , PANSS, Acetylsalicylic acid, Risperidone, Schizophrenia*

## DAFTAR ISI

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iv
KATA PENGANTAR.....	iv
ABSTRAK.....	ix
ABSTRACT.....	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR BOXPLOT DAN GRAFIK.....	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xviii
DAFTAR SKEMA.....	xviii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xix
DAFTAR SINGKATAN.....	xx
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1 Tujuan Umum .....	5
1.3.2 Tujuan Khusus .....	5
1.4 Hipotesis Penelitian .....	6
1.5 Manfaat Penelitian.....	6
BAB II TUNJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Skizofrenia.....	7
2.1.1 Neuroinflamasi Skizofrenia.....	22
2.1.2 Pengobatan anti-inflamasi di Skizofrenia .....	26
2.1.3 Peran Sitokin Pada Pasien Skizofrenia.....	26
2.1.4 Kadar Sitokin dan PANSS.....	30
2.1.5 Perubahan Sitokin Setelah Pengobatan Antipsikotik .....	31
2.1.6 Diagnosis Dini Skizofrenia.....	32
2.1.7 Dampak Inflamasi Pada Neutrasmitter Skizofrenia.....	32
2.1.8 Teori COX inhibition, mekanisme antiinflamasi Skizofrenia.....	35
2.2 Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- $\alpha$ ) .....	35

2.2.1 Pengertian.....	35
2.2.2 Mekanisme Peran TNF- $\alpha$ .....	36
2.2.3 TNF- $\alpha$ dan Skizofrenia .....	37
2.2.4 Hubungan TNF- $\alpha$ dengan Patofisiologi pada Skizofrenia .....	38
2.3 Acetylsalicylic acid.....	39
2.3.1 Definisi Acetylsalicylic acid.....	39
2.3.2 Struktur Kimia Acetylsalicylic acid .....	40
2.3.3 Mekanisme Aksi Acetylsalicylic acid .....	41
2.3.4 Peran Acetylsalicylic acid dalam Skizofrenia .....	48
2.3.5 Efek Samping Acetylsalicylic acid .....	48
2.4. Risperidon .....	49
2.5 The Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) .....	52
<b>BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP.....</b>	<b>55</b>
3.1 Kerangka Teori.....	55
3.2 Kerangka Konsep.....	56
<b>BAB IV METODE PENELITIAN.....</b>	<b>57</b>
4.1 Desain Penelitian.....	57
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian .....	57
4.3 Populasi dan Subjek Penelitian .....	57
4.3.1 Populasi .....	57
4.3.2 Subjek Penelitian .....	57
4.3.3 Perkiraan Besar Subjek Penelitian .....	58
4.3.4 Cara Pengambilan Subjek Penelitian .....	59
4.4 Kriteria Seleksi.....	59
4.5 Jenis Data dan Instrumen Penelitian.....	59
4.6 Manajemen Penelitian .....	60
4.6.1 Pengumpulan Data .....	60
4.6.2 Teknik Pengolahan Data .....	64
4.7 Izin Penelitian dan Kelaikan Etik .....	64
4.8 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel .....	64
4.9 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	65
4.9.1 Definisi Operasional.....	65

4.9.2 Kriteria Objektif .....	66
4.10 Alur Penelitian .....	69
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN.....	70
5.1 Hasil Penelitian.....	70
5.1.1 Partisipasi Subjek Penelitian.....	70
5.1.2 Karakteristik Sosiodemografik .....	71
5.1.3. Perbandingan Penurunan Kadar TNF- $\alpha$ serum .....	72
5.1.4. Perbandingan Skor PANSS Total .....	75
5.1.5 Korelasi antara kadar TNF- $\alpha$ dan nilai PANSS Total.....	78
5.2 Pembahasan .....	82
BAB IV KESIMPULAN DAN SARAN.....	95
6.1 Kesimpulan .....	95
6.2 Saran .....	95
DAFTAR PUSTAKA.....	96
LAMPIRAN .....	103

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 .....	15
Tabel 2.2 .....	44
Tabel 5.1 .....	71
Tabel 5.2a .....	72
Tabel 5.2b .....	73
Tabel 5.3a .....	75
Tabel 5.3b .....	76
Tabel 5.3c .....	77
Tabel 5.4a .....	78
Tabel 5.4b .....	81
Tabel 5.4c .....	81

## DAFTAR BOXPLOT DAN GRAFIK

	Halaman
Boxplot 5.1 Perbandingan penurunan TNF- $\alpha$ serum pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.....	73
Grafik 5.2 Perbandingan TNF- $\alpha$ serum pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.....	74
Grafik 5.3 Perbandingan Penurunan PANSS pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.....	76
Grafik 5.4a Korelasi antara TNF- $\alpha$ baseline dengan PANSS Total pekan awal Kelompok Perlakuan.....	79
Grafik 5.4b Korelasi antara TNF- $\alpha$ baseline dengan PANSS Total setelah 8 pekan Kelompok Perlakuan.....	79
Grafik 5.4c Korelasi antara TNF- $\alpha$ setelah 8 pekan dengan PANSS Total pekan awal Kelompok Perlakuan.....	80
Grafik 5.4d Korelasi antara TNF- $\alpha$ setelah 8 pekan dengan PANSS Total setelah 8 pekan Kelompok Perlakuan.....	80
Grafik 5.5a Korelasi antara TNF- $\alpha$ baseline dengan PANSS Total pekan awal Kelompok Kontrol.....	80
Grafik 5.5b Korelasi antara TNF- $\alpha$ baseline dengan PANSS Total setelah 8 pekan Kelompok Kontrol.....	80
Grafik 5.5c Korelasi antara TNF- $\alpha$ setelah 8 pekan dengan PANSS Total pekan awal Kelompok Kontrol .....	80

Grafik 5.5d Korelasi antara TNF- $\alpha$ setelah 8 pekan dengan PANSS Total setelah 8 pekan Kelompok Kontrol .....	80
--	----



## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 .....	18
Gambar 2.2 .....	20
Gambar 2.3 .....	21
Gambar 2.4 .....	34
Gambar 2.5 .....	38
Gambar 2.6 .....	40
Gambar 2.7 .....	42

## DAFTAR SKEMA

	Halaman
Skema 3.1 .....	55
Skema 3.2 .....	56

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 .....	103
Lampiran 2 .....	105
Lampiran 3 .....	106
Lampiran 4 .....	107
Lampiran 5 .....	108

## DAFTAR SINGKATAN

AGK	<i>Antipsikotik Generasi Kedua</i>
AGP	<i>Antipsikotik Generasi Pertama</i>
APA	<i>American Psychological Association</i>
BBB	<i>Blood-brain barrier</i>
CAD	<i>Coronary Artery Disease</i>
COX-1	<i>Cyclooxygenase-1</i>
COX-2	<i>Cyclooxygenase-2</i>
CSF	<i>Cerebrospinal fluid</i>
DSM V	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
EPS	<i>Ekstrapiramidal sindrom</i>
GABA	<i>Gamma-Aminobutyric Acid</i>
HLA	<i>Human Leucocyte Antigen</i>
IFN- $\gamma$	<i>Interferon-gamma</i>
IL-10	<i>Interleukin-10</i>
IL-1 $\beta$	<i>Interleukin-1<math>\beta</math></i>
IL-2	<i>Interleukin-2</i>
IL-6	<i>Interleukin-6</i>
IL-8	<i>Interleukin-8</i>
mRNA	<i>Messenger RNA</i>
NADPH	<i>Nikotinamid Adenin Dinukleotida Fosfat</i>

NKC	<i>Natural killer cell</i>
NMDA	<i>N- methyl-D-aspartate</i>
NMDAR	<i>N -methyl-D-aspartate receptor</i>
NSAID	<i>Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs</i>
OAINS	<i>Obat antiinflamasi nonsteroid</i>
PANSS	<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>
PPDGJ III	<i>Pedoman Penggolongan dan Diagnosa Gangguan Jiwa III</i>
ROS	<i>Reactive oxygen species</i>
SSP	<i>Sistem saraf pusat</i>
TNF- $\alpha$	<i>Tumor necrosis factor alpha</i>
VTA	<i>Ventral Tegmental Area</i>
WBC	<i>White blood cells</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Skizofrenia adalah penyakit mental kronis yang bisa menyerang sekitar 21 juta orang di seluruh dunia. Gejala skizofrenia dapat diklasifikasikan ke dalam kelompok gejala positif, negatif dan kognitif. Gejala positif adalah karakteristik Skizofrenia, termasuk halusinasi dan delusi, sedangkan gejala negatif termasuk motivasi yang berkurang, penarikan diri dan kesulitan dengan interaksi sosial (WHO, 2022). Gejala kognitif termasuk fungsi eksekutif yang terbatas, perhatian yang buruk dan memori kerja yang terbatas sehingga mengakibatkan ketidakmampuan untuk mengatur tugas-tugas sederhana dan bekerja secara berurutan dan efektif (Jun Xia, 2009).

Etiologi skizofrenia belum dapat diidentifikasi, namun beberapa kemungkinan penyebab telah dikenali. Ini termasuk beberapa disfungsi neurotransmitter yang melibatkan sinyal *dopaminergik*, *glutamatergik* dan *asam gamma-aminobutirat* (GABA), gangguan pada mielinisasi neuron, gangguan fungsi korteks prefrontal otak, dan peningkatan bukti yang menghubungkan inflamasi di otak dengan sistem saraf pusat (Jonaid Ahmad Malik, 2023).

Studi tentang mekanisme inflamasi pada psikosis telah berkembang selama beberapa dekade terakhir, tetapi diperlukan investigasi lebih lanjut yang diarahkan pada model klinis dan kultur sel dari subjek manusia.

Pendekatan translasi yang menggabungkan epidemiologi, genetika, stres oksidatif, transmisi *glutamatergik*, dan pengobatan klinis telah meningkatkan pemahaman kita mengenai mediator inflamasi yang terlibat dalam onset dan perkembangan skizofrenia dan sedikit diketahui tentang hubungan antara perubahan inflamasi dan timbulnya penyakit skizofrenia.

Individu dengan skizofrenia yang diidentifikasi memiliki tingkat penanda inflamasi yang lebih tinggi sehingga dapat memperoleh manfaat dari pengembangan target terapi adjuvan. Satu meta-analisis menyelidiki beberapa agen anti-inflamasi (termasuk celecoxib, davunetide, asam lemak, estrogen, *N-acetylcysteine* dan *Acetylsalicylic acid*) sebagai pengobatan adjuvan untuk Skizofrenia (Norbert Müller, 2017). Uji coba secara *double-blind randomized trials* pada skizofrenia akut melaporkan perbaikan gejala klinis ketika ditambah risperidon (Jonghee hong, 2020). Penelitian lain juga menunjukkan bahwa minocycline telah dilaporkan memiliki manfaat pada skizofrenia akut (Lulu Zhang, 2014). Namun berdasarkan analisis subkelompok menunjukkan bahwa pengobatan *Acetylsalicylic acid* lebih efektif untuk uji klinis dengan skor total PANSS awal yang lebih tinggi, dosis pengobatan yang lebih rendah dan durasi pengobatan yang lebih pendek (Laan et al., 2010). Hal tersebut memberikan bukti mengenai dampak sitokin pada skizofrenia. Mengingat kurangnya biomarker yang memprediksi respon pengobatan pada skizofrenia, satu aplikasi yang diusulkan adalah penggunaan sitokin untuk memprediksi kemanjuran pengobatan. (Anissa Abi-Dargham, 2023).

Tumbuhnya kesadaran akan peran inflamasi dalam perkembangan skizofrenia untuk mengidentifikasi kemungkinan target terapi molekuler tambahan, termasuk pilihan pengobatan tambahan yang melibatkan obat *antiinflamasi nonsteroid* (NSAID). Dan juga peran mikroglia yang diaktifkan oleh sistem imun dan inflamasi sepanjang perjalanan penyakit skizofrenia yang menunjukkan bahwa pengembangan strategi *anti-inflamasi* akan menjadi jalan yang menjanjikan untuk mengoptimalkan pengobatan skizofrenia (Keith A. Feigenson, 2015)

Beberapa penelitian juga telah menjelaskan keterkaitan TNF- $\alpha$  dengan skizofrenia. Penelitian Lee, telah menemukan adanya peningkatan TNF- $\alpha$  serum berkorelasi dengan insidensi skizofrenia (Ellen E Lee, 2016a). Kadar TNF- $\alpha$  serum juga memiliki kaitan dengan tingkat gejala klinis dari skizofrenia, peningkatan kadar TNF- $\alpha$  serum terbukti memiliki korelasi dengan gejala klinis pada pasien skizofrenia (Dawidowski et al., 2021).

*Acetylsalicylic acid* adalah salah satu obat yang paling banyak digunakan di dunia. *Acetylsalicylic acid* juga memiliki banyak manfaat. *Acetylsalicylic acid* bekerja menghambat produksi enzim COX-1 dan memodifikasi aktivitas COX-2, sehingga mengganggu kaskade inflamasi neurotoksik dan menekan produksi prostaglandin, tromboksan, dan molekul inflamasi lainnya termasuk sitokin (Katarzyna Michalska-Malecka, 2016). *Acetylsalicylic acid* merangsang produksi endogen '*braking signals*' pengaturan *anti-inflamasi*, termasuk lipoksin, yang meredam respons inflamasi dan mengurangi tingkat biomarker inflamasi, termasuk C-reaktif



protein, TNF- $\alpha$  dan IL-6. *Acetylsalicylic acid* juga dapat mengurangi stres oksidatif dan melindungi dari kerusakan oksidatif. Bukti awal menunjukkan adanya efek menguntungkan dari *Acetylsalicylic acid* dalam studi preklinis dan klinis pada skizofrenia. Penelitian Zheng et al juga telah menemukan *Acetylsalicylic acid* memiliki efek menguntungkan pada keparahan gejala klinis skizofrenia. Sebuah studi baru-baru ini menunjukkan bahwa *Acetylsalicylic acid* mengurangi gejala inti dari skizofrenia. Meskipun penelitian ini memiliki jumlah peserta yang relatif kecil ( $n = 20$ ), hal itu menunjukkan manfaat *Acetylsalicylic acid* dengan dosis 325 mg dibandingkan dengan plasebo selama dua bulan pengobatan dengan menggunakan Skala Gejala Positif dan Negatif (PANSS) (Mark Weiser, 2021).

Peran *Acetylsalicylic acid* memiliki sifat yang menghambat status proinflamasi otak dan memiliki efek menguntungkan dalam studi preklinis pada pasien skizofrenia. Namun penelitian uji klinis peran *Acetylsalicylic acid* pada pasien skizofrenia masih sangat terbatas, dan saat ini belum ada penelitian yang dilakukan di Indonesia. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk mengkonfirmasi efek terapi tambahan dengan *Acetylsalicylic acid* terhadap perbaikan gejala klinis dan kadar TNF- $\alpha$  pada pasien Skizofrenia di RS Dadi Sulawesi Selatan.

## 1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah bagaimana pengaruh pemberian terapi adjuvan *Acetylsalicylic acid* terhadap perbaikan gejala klinis dan kadar TNF- $\alpha$  serum pasien skizofrenia?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dalam penelitian ini, diketahuinya pengaruh pemberian terapi adjuvan *Acetylsalicylic acid* terhadap perbaikan gejala klinis dan kadar TNF- $\alpha$  serum pasien skizofrenia.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Diketahui nilai hasil ukur *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan pada *baseline*, 4 pekan dan 8 pekan
2. Dibandingkannya nilai hasil ukur *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan pada *baseline*, 4 pekan dan 8 pekan
3. Dibandingkannya kadar TNF- $\alpha$  serum pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan pada *baseline* dan 8 pekan
4. Menentukan korelasi *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) dan kadar TNF- $\alpha$  serum dengan perbaikan gejala klinis pasien skizofrenia yang mendapatkan risperidon dan adjuvan terapi *Acetylsalicylic acid*

#### **1.4 Hipotesis Penelitian**

Hipotesis pada penelitian ini adalah terdapat pengaruh pemberian tablet *Acetylsalicylic acid* sebagai adjuvan pada terapi skizofrenia dengan penambahan risperidon lebih besar perbaikan pada gejala klinis dan penurunan kadar TNF- $\alpha$  serum dibandingkan hanya diberikan risperidon.

#### **1.5 Manfaat Penelitian**

1. Hasil Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah tentang manfaat penambahan *Acetylsalicylic acid* untuk memperbaiki gejala klinis yang diukur dengan PANSS pada pasien skizofrenia.
2. Diharapkan hasil penelitian ini menjadi pertimbangan dalam pemberian *Acetylsalicylic acid* sebagai terapi tambahan pada pasien skizofrenia.

## **BAB II**

### **TUNJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Skizofrenia**

Skizofrenia adalah gangguan kejiwaan kronis dengan latar belakang genetik dan neurobiologis heterogen yang mempengaruhi perkembangan otak dini, dan dinyatakan sebagai kombinasi gejala psikotik seperti halusinasi, delusi dan disorganisasi dan disfungsi kognitif. Onset penyakit, meskipun sering tidak dikenali, disebut sebagai fase prodromal (yaitu, sebelum manifestasi episode psikotik pertama) dan terdiri dari penurunan fungsi kognitif dan sosial yang umumnya dimulai pada tahun-tahun awal remaja dan mendahului timbulnya gejala psikotik lebih dari 10 tahun (René S Kahn, 2015).

Skizofrenia digambarkan sebagai gangguan perkembangan saraf yang tidak memiliki batas yang jelas atau penyebab tunggal dan dianggap berkembang melalui interaksi gen-lingkungan dengan faktor kerentanan terkait. Interaksi dari faktor-faktor risiko ini kompleks karena masalah perkembangan skizofrenia yang banyak dan beragam. Komponen genetik berarti perkembangan otak terganggu sebelum lahir, dan pengaruh lingkungan mempengaruhi perkembangan otak setelah lahir. Bukti menunjukkan bahwa anak-anak yang rentan secara genetik lebih rentan terhadap pengaruh faktor risiko lingkungan (Benjamin J.Sadock, 2014).

Organisasi Kesehatan Dunia memperkirakan bahwa 450 juta orang di seluruh dunia menderita gangguan kesehatan mental, sekitar 10% orang

dewasa saat ini menderita gangguan kesehatan mental, dan 25% populasi akan mengalami gangguan kesehatan mental pada usia tertentu. Usia ini biasanya sekitar 18 hingga 21 tahun pada dewasa muda. Menurut *Institute of Mental Health*, gangguan kesehatan mental merupakan 13 % dari semua penyakit, dan diperkirakan akan meningkat menjadi 25 % pada tahun 2030. Peristiwa ini meningkatkan kejadian gangguan kesehatan mental dari tahun ke tahun di berbagai negara. (WHO, 2022).

Etiologi skizofrenia berkembang dan terbukti efek neuroinflamasi dan imunogenetik yang ditandai dengan peningkatan kadar serum beberapa sitokin inflamasi. Meskipun mikroglia membentuk kurang dari 10% dari jumlah total sel otak, mereka dengan cepat merespons perubahan patologis kecil di otak yang secara langsung dapat berkontribusi pada degenerasi saraf melalui produksi berbagai sitokin antiinflamasi dan radikal bebas. (Akira Monji, 2009).

Ada semakin banyak bukti untuk peran peradangan saraf dan imunogenetik pada skizofrenia, yang ditandai dengan peningkatan kadar serum dari beberapa sitokin inflamasi. Tingkat serum IL-2, IL-6 dan IL-8 telah diamati pada pasien dengan skizofrenia, dan obat imunomodulator seperti siklooksigenase-2 (COX-2) memiliki efek menguntungkan pada gejala skizofrenia. (Meyer, 2013). Sebuah studi terhadap 44 pasien dengan skizofrenia paranoid episode pertama menemukan bahwa antipsikotik atipikal seperti clozapin dan risperidon mengurangi sitokin IL-2, IL-6, dan TNF- $\alpha$  dalam skor PANSS. (Alexandre Vallée, 2022).

## Gejala Klinis Skizofrenia

Orang dengan skizofrenia memiliki gangguan mental yang berbeda dan terkait dengan area aktivitas otak yang berbeda. Gejala skizofrenia dibagi menjadi tiga kategori, yaitu:

- a. Gejala positif; memiliki pikiran atau persepsi yang tidak biasa, termasuk halusinasi, delusi, kekacauan pikiran, atau gangguan psikomotor.
- b. Gejala negatif; diwakili oleh gangguan kemampuan untuk berbicara, mengekspresikan emosi atau menemukan kegembiraan dalam kehidupan sehari-hari.
- c. Gejala kognitif; yaitu perhatian, jenis masalah ingatan tertentu dan fungsi yang memungkinkan perencanaan, pengorganisasian sesuatu (Sinaga, 2007).

Sekarang, identifikasi gangguan jiwa bergantung pada *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) V* atau *International Classification of Diseases (ICD) 10* yang selanjutnya diorganisir menjadi manual dan klasifikasi diagnostik gangguan jiwa, yaitu PPDGJ. Berdasarkan PPDGJ III, terdapat gambaran sindrom skizofrenia, dengan banyak penyebab (banyak yang tidak diketahui) dan perjalanan penyakit yang kronis dan hasil yang beragam bergantung pada keseimbangan genetik dan fisik dan pengaruh sosial budaya. Secara umum, ini ditandai dengan penyimpangan mendasar dan khas dalam pemikiran dan persepsi, serta pengaruh yang tidak sesuai atau sepenuhnya tumpul. Kesadaran

jernih (*clear awareness*) dan kemampuan intelektual biasanya terpelihara, meskipun beberapa gangguan kognitif dapat terjadi kemudian. (Michael B. First, 2021).

### **Pedoman Diagnostik**

DSM-V dan PPDGJ III dapat digunakan dalam pedoman diagnosis skizofrenia yaitu:

- DSM-V

Berikut Kriteria Diagnostik skizofrenia yang lengkap dalam DSM-V: (Tandon et al., 2013)

A. Karakteristik A. Gejala Memiliki 2 atau lebih kriteria berikut, masing-masing terjadi selama periode waktu yang signifikan (atau kurang jika pengobatan berhasil). Setidaknya salah satu dari mereka harus (1), (2) atau (3):

1. Ilusi
2. Halusinasi
3. Bicara cadel (contoh: kebingungan berulang atau inkoherensi)
4. Perilaku yang sangat tidak teratur atau katatonik
5. Gejala negatif (yaitu berkurangnya ekspresi emosi)

B. Disfungsi sosial/pekerjaan satu atau lebih area fungsi utama telah mengalami disfungsi untuk jangka waktu yang signifikan sejak timbulnya gangguan; seperti pekerjaan, hubungan, atau perawatan diri yang secara signifikan berada di bawah tingkat pra-awal (atau, jika dimulai pada masa kanak-kanak atau remaja, kegagalan untuk

mencapai tingkat pencapaian interpersonal, akademik, atau pekerjaan yang diharapkan).

- C. Durasi gejala permanen penyakit berlangsung minimal enam bulan. Periode enam bulan ini harus mencakup setidaknya satu bulan gejala (atau kurang jika pengobatan berhasil) yang memenuhi kriteria A (yaitu, gejala fase aktif) dan mungkin termasuk gejala prodromal atau residual. Selama periode prodromal atau residual ini, tanda gangguan dapat muncul hanya sebagai gejala negatif atau sebagai dua atau lebih gejala yang tercantum dalam kriteria A dalam bentuk ringan (misalnya keyakinan aneh, pengalaman perseptual yang tidak biasa).
- D. Gangguan suasana hati dan skizoafektif tidak termasuk gangguan skizoafektif dan depresi atau gangguan bipolar dengan ciri psikotik;
1. Tidak ada episode depresi mayor, manik atau campuran dengan gejala fase aktif atau
  2. Ketika episode mood terjadi selama fase aktif gejala, durasi total lebih pendek dibandingkan dengan durasi episode aktif dan residual.
- E. Gangguan tersebut tidak disebabkan oleh efek fisiologis langsung dari suatu zat (misalnya obat, medikasi) atau rumah sakit umum.
- F. Hubungan dengan keterlambatan perkembangan global Jika anda memiliki riwayat gangguan autis atau keterlambatan perkembangan global lainnya, diagnosis tambahan skizofrenia dibuat hanya jika



delusi atau halusinasi yang dominan telah ada setidaknya selama satu bulan (atau kurang jika pengobatan telah dilakukan)

- PPDGJ-III

Alat diagnostik Skizofrenia Indonesia harus menggunakan PPDGJ-III dengan diagnosis Skizofrenia yaitu:

1. Harus ada sedikitnya satu gejala berikut ini yang amat jelas (dan biasanya dua gejala atau lebih bila gejala-gejala itu kurang tajam atau kurang jelas):
  - a. *Thought echo*, yaitu isi pikiran dirinya sendiri yang berulang atau bergema dalam kepalanya (tidak keras), dan isi pikiran ulangan, walaupun isinya sama, namun kualitasnya berbeda; atau *thought insertion or withdrawal*, yaitu isi pikiran yang asing dari luar masuk ke dalam pikirannya (*insertion*) atau isi pikirannya diambil keluar oleh sesuatu dari luar dirinya (*withdrawal*); dan *thought broadcasting*, yaitu isi pikirannya tersiar keluar sehingga orang lain atau umum mengetahuinya;
  - b. *Delusion of control*, yaitu waham tentang dirinya dikendalikan oleh suatu kekuatan tertentu dari luar; atau *delusion of influence* yaitu waham tentang dirinya dipengaruhi oleh suatu kekuatan tertentu dari luar; atau *delusion of passivity*, yaitu waham tentang dirinya tidak berdaya dan pasrah terhadap suatu kekuatan dari luar; (tentang "dirinya" dimana secara jelas merujuk ke pergerakan tubuh / anggota gerak atau ke pikiran, tindakan, atau

penginderaan khusus); *delusional perception*, yaitu pengalaman inderawi yang tidak wajar, yang bermakna sangat khas bagi dirinya, biasanya bersifat mistik atau mukjizat;

- c. Halusinasi auditorik antara lain (1) suara halusinasi yang berkomentar secara terus menerus terhadap perilaku pasien, atau (2) mendiskusikan perihal pasien-pasien di antara mereka sendiri (di antara berbagai suara yang berbicara), atau (3) jenis suara halusinasi lain yang berasal dari salah satu bagian tubuh;
  - d. Waham-waham menetap jenis lainnya, yang menurut budaya setempat dianggap tidak wajar dan sesuatu yang mustahil, misalnya perihal keyakinan agama atau politik tertentu, atau kekuatan dan kemampuan di atas manusia biasa (misalnya mampu mengendalikan cuaca, atau berkomunikasi dengan makhluk asing dan dunia lain);
2. Atau paling sedikit dua gejala di bawah ini yang harus selalu ada secara jelas:
- a) Halusinasi yang menetap dan panca-indra apa saja, apabila disertai baik oleh waham yang mengambang maupun yang setengah berbentuk tanpa kandungan afektif yang jelas, ataupun disertai oleh ide-ide berlebihan (*over-valued ideas*) yang menetap, atau apabila terjadi setiap hari selama berminggu-minggu atau berbulan-bulan terus-menerus;

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

### **Patofisiologi Skizofrenia**

Skizofrenia tidak terjadi dengan sendirinya. Ada beberapa hal yang berkontribusi terhadap Skizofrenia, termasuk:

## 1. Genetik

Kembar monozigot memiliki risiko 47-48% terkena skizofrenia. Anak-anak yang orang tuanya menderita skizofrenia juga memiliki risiko 12-14% untuk mengalami skizofrenia. Risiko meningkat sebesar 40-46% bila kedua orang tua menderita skizofrenia (PV Gejman, 2010).

Tabel 2.1. Resiko Genetik pada Skizofrenia (PV Gejman, 2010).

General Population Prevalence (12 mo)	1% (1 in 100)
Lifetime Development Risk (%)	0.7 (0.3-2)
Family History First-degree Relative (%)	9-18
Family History Second-degree Relative (%)	3-6
Family History Third-degree Relative (%)	2-3
Nontwin Sibling Risk (%)	8 (9-18)
Twin Risk: Monozygotic (%)	47-48 (41-65)
Twin Risk: Dizygotic (%)	12 (0-28)
Child with 1 Parent with Schizophrenia (%)	12-14 (2-35)
Child of 2 Parents with Schizophrenia (%)	40-46 (40-60)

## 2. Abnormalitas pada neurotransmisi

Sebagian besar teori ini berpusat pada kelebihan atau kekurangan neurotransmitter, termasuk dopamin, serotonin, dan glutamat. Teori lain mengimplikasikan aspartat, glisin, dan asam *gamma-aminobutirat* (GABA) sebagai bagian dari ketidakseimbangan neurokimia skizofrenia (Krishna R. Patel, 2014)

### A. Hipotesis Dopamin

Aktivitas abnormal di situs reseptor dopamin (khususnya D2) diperkirakan terkait dengan banyak gejala skizofrenia. Empat jalur

dopaminergik telah terlibat (Patel et al., 2014). Jalur nigrostriatal berasal dari substansia nigra dan berakhir di nukleus accumbens. Tingkat dopamin yang rendah dalam jalur ini diperkirakan mempengaruhi sistem ekstrapiramidal, yang mengarah ke gejala motorik. Jalur mesolimbik, yang membentang dari *area tegmental ventral* (VTA) ke area limbik, berperan dalam gejala positif skizofrenia. Gejala negatif dan defisit kognitif pada skizofrenia diperkirakan disebabkan oleh kadar dopamin mesokortikal yang rendah. Jalur tuberoinfundibular memproyeksikan dari hipotalamus ke kelenjar hipofisis (Patel et al., 2014). Hipotesis dopamin klasik untuk skizofrenia menunjukkan bahwa *hiperdopaminergia* dalam sistem mesolimbik menyebabkan gejala psikotik dan *hipodopaminergia* di jalur mesokortikal adalah alasan untuk gejala negatif. Hipotesis ini didukung oleh korelasi antara aksi obat antipsikotik dan kemanjurannya dalam memblokir reseptor dopamin D2, serta oleh fenomena psikotik yang dipicu oleh agonis dopamin (Ralf Brisch, 2014).

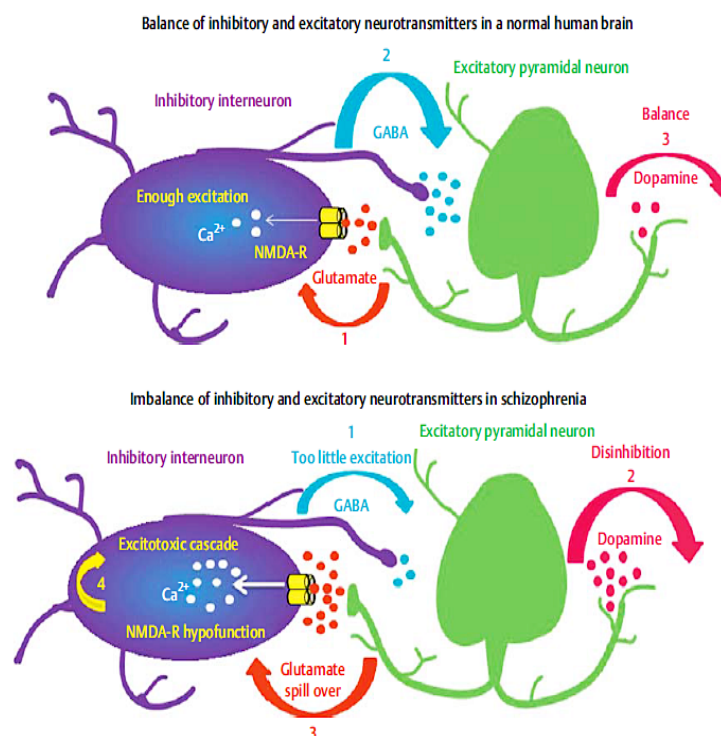
## **B. Hipotesis Glutamat**

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

dalam mengatur migrasi neuron, pertumbuhan saraf, dan *sinaptogenesis*. Ada dua jenis reseptor glutamat yang berbeda yaitu *Reseptor ionotropik* memediasi potensi postsinaptik rangsang cepat di seluruh otak. Reseptor kainate dan reseptor *amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole-4-propionic acid* (AMPA) memainkan peran penting dalam neurotransmisi rangsang dengan memediasi potensi postsinaptik yang cepat. Reseptor *N-metil-D-aspartat* (NMDA) adalah reseptor ionotropik ketiga yang berperan utama dalam potensiasi jangka panjang, yang merupakan bentuk utama dari plastisitas sinaptik yang bergantung pada penggunaan. Setiap kali reseptor NMDA diaktifkan, stimulasi neuron piramidal menjadi lebih mudah. Oleh karena itu, efisiensi sinaptik meningkat secara terus-menerus, menghasilkan LTP. Dalam rute preferensial LTP untuk impuls berkembang di otak (Veerman et al., 2014).

Hipotesis bahwa neurotransmisi dopaminergik yang tidak seimbang merupakan mekanisme mendasar yang mendasari skizofrenia didukung oleh fakta bahwa orang dengan risiko tinggi psikosis yang kemudian berkembang menjadi psikosis menunjukkan peningkatan fungsi dopaminergik di wilayah batang otak menggunakan *positron emission tomography* (PET). Selanjutnya, agonis dopamin seperti levodopa menginduksi psikosis dan semua obat antipsikotik yang diketahui memblokir reseptor dopamin. Namun, hipotesis dopamin hanya menjelaskan perkembangan gejala positif dan gejala negatif. Hipotesis glutamat menguraikan hipotesis dopamin, menggambarkan hubungan

sinaptik antara sistem glutamatergik dan proyeksi dopaminergik dan hipotesis glutamat memberikan penjelasan untuk patofisiologi gangguan kognitif pada skizofrenia (Veerman et al., 2014). Aktivasi reseptor NMDA yang berkurang diyakini menjadi mekanisme penting yang mendasari Skizofrenia. Sementara aktivitas basal neuron piramidal tidak secara langsung diatur oleh reseptor NMDA, aktivitas interneuron *GABA-ergic* kortikal sangat sensitif terhadap regulasi tonik oleh reseptor NMDA. Hubungan sinaptik timbal balik antara sistem *glutamatergik* dan proyeksi *dopaminergik* mesolimbik menjelaskan bagaimana hipofungsi NMDA menghasilkan hiperfungsi dopaminergik di amigdala, menyebabkan gejala positif.



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

Biasanya aktivasi reseptor NMDA oleh glutamat merangsang interneuron penghambat kortikal, yang melepaskan GABA ke neuron piramidal, menghasilkan penghambatan pelepasan dopamin dari jalur dopamin mesolimbik. Pada skizofrenia, hipofungsi NMDA menghasilkan penurunan aktivitas interneuron *GABA-ergic* kortikal. Berkurangnya pelepasan GABA menyebabkan berkurangnya kontrol penghambatan neuron piramidal, menghasilkan peningkatan pelepasan dopamin. Karena hipofungsi NMDA, glutamat terakumulasi di ruang sinaptik (Veerman et al., 2014).

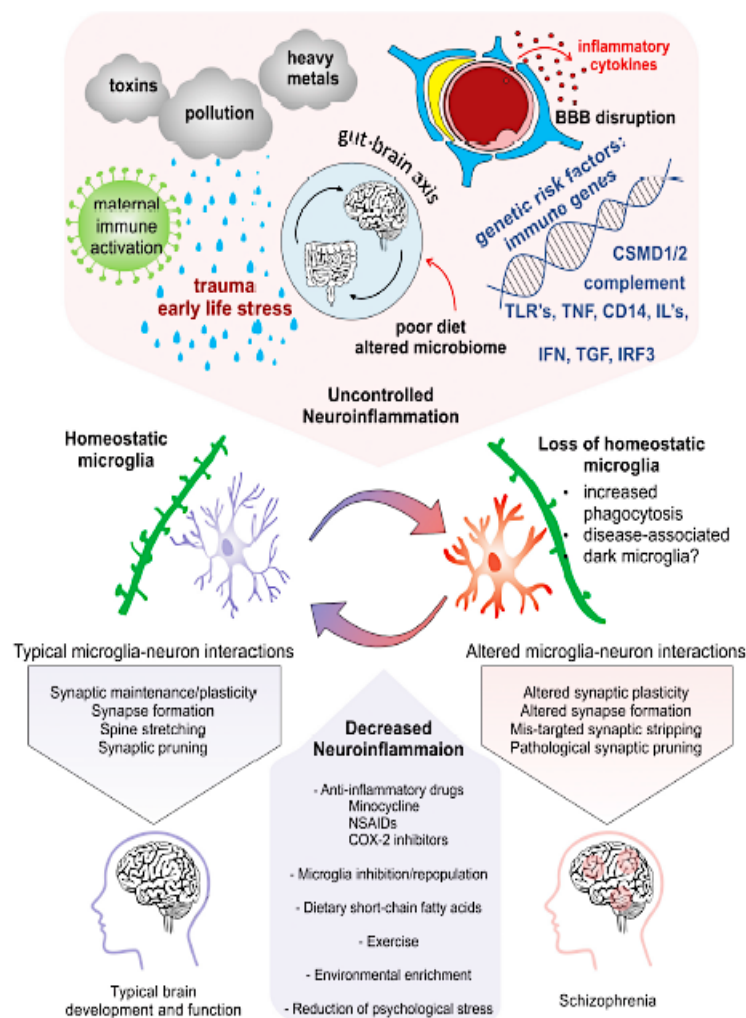
### **C. Hipotesis Serotonin dan Norepinefrin**

Ada hipotesis lain yang meningkatkan kadar serotonin di SSP (terutama 5-HT<sub>2A</sub>) dan kadar norepinefrin yang berlebihan di otak (terlihat pada beberapa pasien skizofrenia). Selain itu, peradangan dan stres oksidatif berperan dalam skizofrenia. Perubahan mikroglial inflamasi terkait dengan patogenesis skizofrenia. Faktor risiko skizofrenia yang mengubah fungsi mikroglial dan meningkatkan peradangan saraf termasuk polusi lingkungan, stres, infeksi virus, aktivasi kekebalan ibu, predisposisi genetik, dan sekresi sitokin. (Comer et al., 2020).

Pada gambar 2.2 mikroglia homeostatik melakukan peran kekebalan dengan berinteraksi dengan neuron. Dalam lingkungan inflamasi yang meningkat, hilangnya homeostasis mikroglia mengganggu interaksi mikroglia-neuron yang dapat menyebabkan perubahan plastisitas karena pembentukan sinaptik patogen (Comer et al., 2020). Aktivasi mikroglial

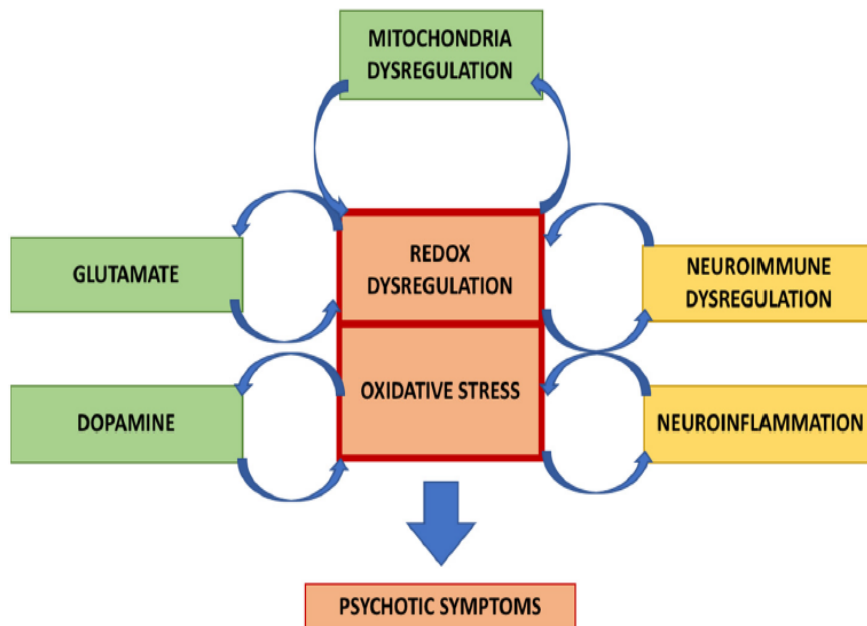


mengganggu kelangsungan hidup neuron dengan meningkatkan stres oksidatif dan mengurangi dukungan neurotropik (Khandaker et al., 2015). Sitokin pro-inflamasi berhubungan dengan proses skizofrenia melalui gangguan sistem neurotransmitter utama. Sitokin pro-inflamasi dikaitkan dengan peningkatan konsentrasi asam kynurenic, antagonis alami reseptor NMDA. Asam kynurenic bertanggung jawab untuk penghambatan reseptor NMDA (Vallée, 2022).



Gambar 2.2. Perubahan yang diinduksi peradangan saraf pada mikroglia yang terlibat dalam patogenesis Skizofrenia.

Sumber : (Comer et al., 2020)



Gambar 2.3. Representasi skematis dari mekanisme interaksi antara Inflamasi dan stres oksidatif pada skizofrenia  
 Sumber: (Vallée, 2022)

Pada Gambar 2.3 dijelaskan bahwa gangguan dalam transmisi glutamatergik menyebabkan gejala skizofrenia. Dengan demikian, inflamasi dan stres oksidatif terutama saling bergantung. Kerusakan jaringan yang disebabkan oleh stres oksidatif bisa secara langsung bertanggung jawab untuk inflamasi saraf dan respon imun. Makrofag dan mikroglia menggunakan ROS untuk menghancurkan patogen. Stres oksidatif dapat menjadi penyebab dan akibat dari inflamasi saraf. Stres oksidatif mengaktifkan jalur NF- $\kappa$ B, yang mengarah pada peningkatan produksi lebih banyak radikal bebas. Namun, sistem kekebalan terutama merupakan sumber stres oksidatif karena aktivasi mikroglia menggunakan NADPH oksidase untuk menghasilkan superoksida reaktif untuk menghancurkan

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

#### **4. Gangguan Imunitas**

Ensefalitis autoimun melibatkan antibodi patogen yang menyerang epitop permukaan sinaptik dan protein terkait, khususnya reseptor N-metil-D-aspartat (NMDAR) dan subunit NR1. Sebagian besar penelitian berfokus pada antibodi NMDAR karena ensefalitis terkait antibodi NMDAR memiliki hubungan yang kuat dengan gejala kejiwaan, terutama gangguan psikotik terkait usia, dan patofisiologi menurut hipotesis glutamat skizofrenia. Meta-analisis menjelaskan kelainan inflamasi pada skizofrenia: peningkatan autoantibodi, stres oksidatif, protein C-reaktif (CRP) dan limfosit yang bersirkulasi. Antibodi adalah senjata penting sistem kekebalan terhadap protein asing. Autoantibodi, yang merupakan antibodi terhadap protein tubuh sendiri, berhubungan dengan kelainan sitokin. Limfosit, sekelompok sel darah putih yang tugasnya melawan infeksi, menghasilkan antibodi dan merupakan sumber utama peningkatan sitokin pada skizofrenia. (Nicole R. Florance, 2009)

##### **2.1.1 Neuroinflamasi Skizofrenia**

Studi epidemiologi dengan jelas menunjukkan bahwa infeksi serius dan penyakit autoimun merupakan faktor risiko skizofrenia. Studi genetik

menunjukkan sinyal kuat untuk skizofrenia pada kromosom 6p22.1, di wilayah yang terkait dengan sistem antigen leukosit manusia (HLA) dan fungsi kekebalan lainnya. Garis bukti lain menunjukkan bahwa stres kronis dikaitkan dengan aktivasi kekebalan. Model kerentanan-stress-inflamasi skizofrenia mencakup kontribusi stres atas dasar peningkatan kerentanan genetik untuk patogenesis skizofrenia, karena stres dapat meningkatkan sitokin pro-inflamasi dan bahkan berkontribusi pada keadaan pro-inflamasi yang bertahan lama. Perubahan imun mempengaruhi neurotransmisi dopaminergik, serotonergik, noradrenergik, dan glutamatergik. Sistem kekebalan yang diaktifkan pada gilirannya mengaktifkan enzim *indoleamine 2,3-dioxygenase* (IDO) dari metabolisme triptofan yang mempengaruhi neurotransmisi serotonergik dan glutamatergik melalui metabolit neuroaktif seperti asam kynurenin.

Kehilangan volume pusat sistem saraf yang dijelaskan dan aktivasi mikroglia, keduanya telah terbukti dalam penelitian neuroimaging pada pasien skizofrenia, sesuai dengan asumsi proses inflamasi neurotoksik pada tingkat rendah. Hipotesis peradangan selanjutnya diperkuat oleh manfaat terapeutik obat anti-inflamasi. Meta-analisis menunjukkan efek positif dari penghambat siklooksigenase-2 pada tahap awal skizofrenia. Selain itu, efek antiinflamasi dan imunomodulator dari obat antipsikotik telah lama dikenal. Efek anti-inflamasi obat antipsikotik, efek terapeutik senyawa anti-inflamasi, temuan genetik, biokimia, dan imunologi menunjukkan peran penting peradangan pada skizofrenia. (Benjamin J.Sadock, 2014).

Peradangan kronis berperan dalam patofisiologi skizofrenia. Infeksi dini atau disfungsi sistem kekebalan dapat menyebabkan sensitisasi. Paparan imunologis selama persalinan, seperti kelahiran prematur, preeklampsia, atau asfiksia neonatal, memperburuk respons yang membahayakan kondisi imunologis atau nonimunologis di masa depan. Ini tidak hanya menghambat kekebalan, tetapi juga merupakan faktor risiko perkembangan psikosis atau skizofrenia. Terapi adjuvan dengan NSAID dapat memperbaiki psikopatologi secara signifikan, dan kadar sitokin dasar dapat digunakan sebagai respons terhadap terapi. (Norbert Müller, 2015).

Tanda inflamasi pada skizofrenia:

a) Inflamasi perifer

Tanda-tanda respon inflamasi perifer pada skizofrenia adalah peningkatan kadar faktor proinflamasi spesifik termasuk prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), protein C-reaktif (CRP) dan berbagai sitokin proinflamasi seperti IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-1 $\beta$  dan IL-6, -8 dan TNF- $\alpha$ . Respon inflamasi perifer ini menyebabkan perubahan jumlah dan rasio monosit dan sel darah putih yang bersirkulasi. Selain faktor proinflamasi tersebut, terdapat juga faktor antiinflamasi seperti sIL-1RA dan sIL-2R, serta IL-10 dan TGF- $\beta$ , yang menangkal efek inflamasi dari TNF- $\alpha$ . Semua faktor ini menyebabkan efek immunosupresif dan antiinflamasi. Ini memastikan bahwa proses peradangan tidak terus menerus. Efek ini dapat berkurang seiring perkembangan gangguan skizofrenia. Kelainan sitokin inflamasi, termasuk peningkatan IL-1 $\beta$ , sIL1RA, sIL-2R, IL-6, IL-8 dan TNF- $\alpha$ , telah diamati pada pasien

skizofrenia yang sebelumnya tidak diobati. Oleh karena itu, perubahan ini mungkin tidak terkait dengan pemberian obat antipsikotik, melainkan mencerminkan fenotipe imunologis penyakit tersebut.

#### b) Inflamasi sentral

Dalam sistem saraf pusat, mikroglia dan astrosit berperan dalam memicu dan membatasi proses inflamasi. Mikroglia dapat menghasilkan sitokin sebagai pengatur sel inflamasi. Mikroglia merupakan garis pertahanan pertama dalam sistem kekebalan tubuh di otak. Karena peran otak dalam mengatur sistem kekebalan tubuh, banyak perhatian diberikan pada proses peradangan pada sistem saraf pusat. Mikroglia sering dianggap sebagai pedang bermata dua. Sebaliknya, mikroglia juga mengeluarkan faktor neurotropik yang merangsang neurogenesis dan menghentikan proses inflamasi. Namun, aktivasi mikroglia yang berlebihan dapat menyebabkan produksi faktor pro-inflamasi yang berlebihan, yang menyebabkan proses neurodegeneratif pada pasien skizofrenia. Tanda-tanda peradangan dan aktivasi mikroglial, disfungsi sawar darah-otak, peningkatan aktivitas retroviral, antibodi struktural otak, aktivasi sel T, dan ketidakseimbangan sitokin ditemukan pada jaringan otak pasien skizofrenia yang telah meninggal dan cairan serebrospinal. Peningkatan kadar IL-1 $\beta$  dan IL6 serta peningkatan COX juga telah dilaporkan pada pasien skizofrenia. Dapat disimpulkan bahwa aktivitas antiinflamasi menurun dan efek antiinflamasi meningkat pada sistem saraf pusat pasien skizofrenia.

### **2.1.2 Pengobatan anti-inflamasi di Skizofrenia**

Ada beberapa uji klinis acak dari obat *anti-inflamasi non-steroid* (NSAID) celecoxib dan *Acetylsalicylic acid* sebagai tambahan untuk antipsikotik. Namun, agen ajuvan yang mempercepat respon antipsikotik pasien selain NSAID yang memiliki sifat inflamasi digunakan dalam tambahan untuk antipsikotik, telah ditemukan untuk menjadi lebih unggul dengan plasebo. Ada dua uji coba minocycline, tetrasiklin generasi kedua dengan efek anti-inflamasi dan antimikroba, yang unggul banding plasebo. Sebuah meta-analisis menemukan bahwa terapi tambahan dengan obat adenosin-modulasi lebih unggul terhadap efek plasebo. Obat ini dikaitkan dengan perbaikan signifikan gejala di rawat inap, tapi tidak pada pasien rawat jalan. Stres oksidatif mengacu pada peningkatan radikal bebas, molekul yang sangat reaktif yang dihasilkan dari metabolisme dan paparan lingkungan yang dapat merusak membran sel. Inflamasi dan stres oksidatif sangat mempengaruhi satu sama lain. (Müller et al., 2015)

### **2.1.3 Peran Sitokin Pada Pasien Skizofrenia**

Salah satu unsur grup sistem kekebalan yang memengaruhi kinerja otak melalui berbagai mekanisme adalah sitokin, yang diproduksi di luar sistem saraf pusat (SSP). Sitokin perifer yang bersirkulasi dalam tubuh dapat masuk dan memengaruhi SSP melalui empat cara: (1) berhubungan dengan transporter spesifik, (2) menstimulasi serabut saraf aferen vagus, (3) menjangkau area seperti organ sirkumventrikular, dan (4) menginvasi BBB yang rusak dan mengalami peningkatan permeabilitas.

Selain sitokin perifer, mikroglia, astrosit, sel endotel bahkan neuron dapat menghasilkan berbagai sitokin di sistem saraf pusat (Sara Momtazmanesh, 2019). Implikasi klinis mempelajari kadar sitokin pada pasien skizofrenia meliputi deteksi dini, pengembangan target terapi baru, pemilihan protokol pengobatan terbaik, prognosis, dan prediksi respon pengobatan. (Sara Momtazmanesh, 2019). Komponen seluler imunitas termasuk neutrofil, basofil dan eosinofil, monosit dan makrofag, sel dendritik, dan sel pembunuh alami (NK), yang mengenali dan menambah mekanisme pertahanan terhadap patogen tetapi kurang adaptif dibandingkan yang lain. Komponen humoral terdiri dari protein fase akut seperti protein C-reaktif (CRP) dan sitokin seperti interleukin-6 (IL-6). Namun, sitokin seringkali memiliki efek pleotropik, misalnya IL-6 memiliki sifat antiinflamasi dan antiinflamasi. Sebagian besar dari pasien ini didiagnosis menderita skizofrenia atau gangguan mirip skizofrenia (81%). Efek yang sangat signifikan dari IL-1 $\beta$ , IL-6, sIL2r dan TNF $\alpha$  menyarankan peningkatan sitokin ini selama episode pertama psikosis dibandingkan dengan kontrol tanpa antipsikotik. (Sara Momtazmanesh, 2019)

Sitokin ini memainkan peran kunci dalam mengatur respon imun bawaan; IL-1 $\beta$  dan TNF $\alpha$  bertanggung jawab untuk merangsang produksi IL-6, sementara IL-6 memberi sinyal pada hepatosit untuk memproduksi protein fase akut seperti CRP. Meninjau 40 studi, mereka menemukan bahwa IL-1 $\beta$ , IL-6 dan TGF- $\beta$  meningkat selama fase akut penyakit dan menurun dengan pengobatan yang berhasil. Dalam dua dari lima studi, IL-



6 berkorelasi dengan tingkat psikopatologi secara keseluruhan (Toshio Tanaka, 2014).

TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  dan IL-6 adalah sitokin pro-inflamasi multifungsi yang terutama disekresikan oleh monosit dan makrofag. Ketiga sitokin ini memainkan peran penting dalam mengendalikan kejadian yang berkaitan dengan kekebalan dan peradangan. Peran kunci TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  dan IL-6 dalam mengatur rangsangan metabolisme saraf dan neurotransmitter menjadikannya kandidat utama untuk patogenesis skizofrenia. (Luo et al., 2019). Tingkat IL-6 dan IFN- $\gamma$  yang lebih tinggi dikaitkan dengan resistensi pengobatan. (Sara Momtazmanesh, 2019)

Dalam sebuah studi pasien depresi (n = 12) dan Skizofrenia (n = 32) selama fase akut penyakit dan setelah remisi sekitar 8 pekan setelah masuk dan dibandingkan dengan kontrol yang sehat (n = 12), tingkat sitokin seperti (IL-6) Kadar plasma telah dilaporkan meningkat setelah stres pada pasien depresi dan Skizofrenia (U H Frommberger, 1997). Dalam sebuah studi pasien depresi (n = 12) dan Skizofrenia (n = 32) selama fase akut penyakit dan setelah remisi sekitar 8 pekan setelah masuk dan dibandingkan dengan kontrol yang sehat (n = 12), tingkat sitokin seperti (IL-6) kadar plasma telah dilaporkan meningkat setelah stres pada pasien depresi dan skizofrenia (Sara Momtazmanesh, 2019). Individu dengan skizofrenia dan gejala jangka pendek atau ringan (secara tradisional disebut sebagai fase prodromal) dianggap berisiko klinis tinggi (CHR) untuk gangguan tersebut. Tingkat serum yang lebih tinggi dari reseptor IL-2 terlarut (sIL-2r) dan tingkat

IL-10 dan IFN- $\gamma$  yang lebih rendah telah dilaporkan pada kelompok risiko. Dalam FEP, kadar serum IL-1 $\beta$ , sIL-2r, IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  dan IFN- $\gamma$  meningkat secara signifikan, dan IL-10 menurun pada kekambuhan akut. Dalam meta-analisis, IL-1 $\beta$ , IL-6 dan TGF- $\beta$  dapat menjadi penanda karena kadarnya meningkat selama episode akut diikuti dengan pemulihan dengan terapi antipsikotik, sedangkan IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  dan sIL -2R disarankan untuk menjadi "biomarker" karena kadarnya bertahan setelah terapi (Sara Momtazmanesh, 2019).

Pada tingkat biomarker, sitokin memainkan peran pleiotropik mulai dari pensinyalan imun hingga regulasi neurogenesis awal, pematangan, dan neuroplastisitas. Peningkatan TNF- $\alpha$  dikaitkan dengan penurunan neurogenesis hippocampus, seperti peningkatan IL-6 dan IL-8 dengan penurunan volume otak pada skizofrenia. Peningkatan kadar IL-6 pada anak-anak dan individu yang memiliki kecenderungan kemudian dikaitkan dengan skizofrenia di masa dewasa. (Nuno Trovão, 2019). Pasien dengan tingkat IL-6, IL-8 dan IL-4 yang tinggi cenderung memiliki durasi penyakit yang lebih lama dan masa tinggal di rumah sakit yang lebih lama. Selain itu, kadar IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-33 dan IL-17 yang lebih tinggi dikaitkan dengan gejala positif yang lebih parah. Pada pasien kronis yang menerima antipsikotik dosis stabil, penurunan kadar TNF- $\alpha$  juga dikaitkan dengan gejala positif yang lebih parah, sementara tidak ada hubungan yang diamati pada pasien episode pertama. Gejala negatif buruk diamati pada pasien dengan peningkatan kadar IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, IFN-g, IL-4 dan TGF- $\beta$  dan

penurunan kadar IL-2 dan IL-17. Menariknya, korelasi antara TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  dan gejala negatif diamati hanya pada pasien kronis dan tidak dilaporkan pada pasien FEDN. (Sara Momtazmanesh, 2019). Orang dengan skizofrenia memiliki kadar TNF- $\alpha$  dan IL-6 yang lebih tinggi. Usia tidak dikaitkan dengan kadar sitokin, dan hubungan usia tidak berbeda antara kelompok diagnostik. Wanita memiliki tingkat IL-6 yang lebih tinggi. Tingkat IL-6 secara signifikan berkorelasi dengan BMI dan kesejahteraan mental dan fisik pada pasien skizofrenia. Gejala positif yang lebih buruk dikaitkan dengan tingkat IL-6 yang lebih tinggi (Ellen E Lee, 2016). Setelah perawatan, konsentrasi IL-6 berkurang secara signifikan pada pasien yang pulang dibandingkan dengan pasien yang dirawat di rumah sakit. Sebuah studi terhadap 68 pasien yang dirawat dan dipulangkan dengan skizofrenia kronis dan 80 pasien kontrol. PANSS digunakan untuk menganalisis gejala psikotik pasien. Tingkat TNF- $\alpha$  dan IL-6 dianalisis pada sebagian besar penelitian (masing-masing 97 dan 156 total penelitian). Telah dikemukakan bahwa sitokin ini mungkin merupakan penanda peradangan, yang tergantung pada kondisinya, membaik dengan berkurangnya gejala. Tingkat IL-6 dan TNF- $\alpha$  juga berhubungan dengan penganiayaan masa kanak-kanak, sehingga sitokin ini juga bisa menjadi penanda psikosis. (Natalia A. Shnayder, 2022)

#### **2.1.4 Kadar Sitokin dan PANSS**

Skor Psikopatologi Umum pada PANSS, yang merupakan singkatan dari Skala Sindrom Positif dan Negatif, digunakan secara luas untuk

mengevaluasi tingkat keparahan gejala psikotik pada pasien skizofrenia. Alat ini melibatkan wawancara klinis yang menilai tingkat keparahan gejala positif, gejala negatif, dan psikopatologi umum menggunakan 30 item. Semakin tinggi skornya, semakin parah kondisi pasien. Skor total PANSS memiliki korelasi positif dengan kadar IL-6, sIL-2R, IL-1 $\beta$ , IFN-g, IL-13, TGF- $\beta$ 1, dan IL-17. Menariknya, kadar IL-6 dan IL-17 berkorelasi dengan skor total pada pasien kronis dan FEDN, sedangkan kadar IFN- $\gamma$  berkorelasi dengan skor total hanya pada pasien FEDN. (Sara Momtazmanesh, 2019). Secara khusus, gejala negatif skizofrenia (seperti mood datar dan kemauan rendah) berkorelasi dengan peningkatan IL-4 serum dan penurunan IL-10, sedangkan gejala positif (delusi dan halusinasi) dan negatif berkorelasi dengan peningkatan IL-1, IL-1-6, dan TNF- $\alpha$ . (Nuno Trovão, 2019).

### **2.1.5 Perubahan Sitokin Setelah Pengobatan Antipsikotik**

Pada pasien yang diobati dengan risperidon, kadar serum IL-6 dan IL-2 berkurang setelah 4 pekan, sedangkan TNF $\alpha$  setelah 8 pekan dan IL-18 setelah 6 bulan berkurang secara signifikan dibandingkan dengan kadar sebelum terapi antipsikotik. Dalam studi lain, tingkat IL-6 dan IL-1 $\beta$  tampak menurun setelah 2 bulan pengobatan dengan antipsikotik tipikal atau atipikal (seperti risperidon). Namun, dalam jangka panjang, level mereka lebih tinggi atau tidak berubah dibandingkan dengan pasien FEDN. Selanjutnya, TNF awal berkurang hanya pada pasien kronis. Kecenderungan peningkatan IL-6 dan IL-1 $\beta$  dapat dijelaskan oleh efek

samping antipsikotik (terutama obat antipsikotik atipikal), seperti sindrom metabolik jangka panjang akibat peningkatan IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ . tingkat IL-2, IFN- $\gamma$ , dan IL-4 telah dilaporkan pada pasien dengan sindrom metabolik (Sara Momtazmanesh, 2019).

### **2.1.6 Diagnosis Dini Skizofrenia**

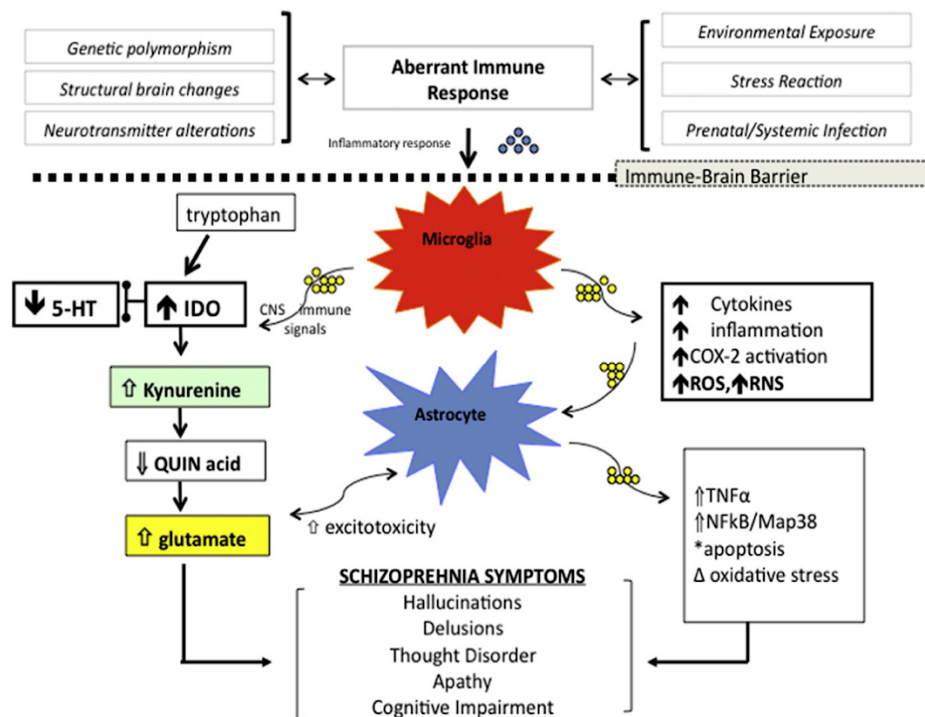
Hubungan antara perubahan sitokin dan skizofrenia mungkin memiliki implikasi klinis yang potensial. Saat ini, diagnosis skizofrenia didasarkan pada gejala klinis dan belum ada biomarker diagnostik standar untuk mendeteksi penyakit ini secara dini. Namun, sitokin seperti IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , dan ILRA dapat digunakan sebagai biomarker setidaknya untuk mendeteksi dini subkelompok pasien skizofrenia. Selain itu, IL-6, sIL-2r, TNF- $\alpha$ , IL-1RA, dan IL-4t juga berguna dalam mendeteksi fase kambuh akut dari penyakit. (Sara Momtazmanesh, 2019).

### **2.1.7 Dampak Inflamasi Pada Neutrasmitter Skizofrenia**

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

meningkatkan jumlah neuron dopaminergik mesencephalik di otak janin; peningkatan itu mungkin terkait dengan kelebihan dopaminergik di otak tengah. Patogen persisten mungkin merupakan faktor kunci yang mendorong ketidakseimbangan reaksi imun. Namun demikian, banyak pertanyaan tentang bagaimana imunitas dan patologi imun terlibat dalam infeksi virus tetap tidak terjawab. Banyak bukti tampaknya menunjukkan bahwa kurangnya neurotransmisi glutamatergik, yang dimediasi melalui antagonisme NMDA, adalah mekanisme kunci dalam patofisiologi Skizofrenia. Satu-satunya antagonis reseptor NMDA yang diketahui terjadi secara alami di SSP manusia adalah asam kynurenik, salah satu dari setidaknya tiga produk antara neuroaktif dari jalur kynurenine. Respon imun tipe 2 yang dominan menghambat enzim *indoleamine 2,3-dioxygenase* (IDO), menghasilkan peningkatan produksi asam kynurenik pada skizofrenia dan antagonis reseptor NMDA (Tanra et al, 2022).

Penemuan antibodi reseptor NMDA baru baru ini pada skitar 10% pasien skizofrenia akut (tanpa pengobatan) sangat menarik dalam hal ini. Perbedaan dalam temuan mengenai asam kynurenik pada Skizofrenia, bagaimanapun harus didiskusikan. Peningkatan asam kynurenik terutama telah dijelaskan di CSF, di otak pasien skizofrenia dan pada hewan model skizofrenia. Namun, tidak ada peningkatan kadar asam kynurenik yang diamati dalam darah tepi pasien skizofrenia episode pertama dan kelompok pasien skizofrenia lainnya. Dalam model hewan toksoplasma hubungan antara IDO, infeksi, metabolit kynurenin, dan skizofrenia dicontohkan (Norbert Müller, 2015)



Gambar 2.4 : Neuroinflammatory mechanism involved in schizophrenia and linked through kynurenine pathway (CRP-C-reactive protein; IDO-indoleamine 2,3-dioxygenase; 5-HT-serotonin; RNS-reactive nitrogen species; ROS-reactive oxygen species)(Watkins & Andrews, 2016).

### **2.1.8 Teori COX inhibition dan mekanisme anti-inflamasi Skizofrenia**

*Cyclooxygenase-2* (COX-2), pengatur nyeri dan peradangan adalah enzim kunci dalam jalur asam arakidonat yang responsif terhadap sitokin. Sitokin inflamasi seperti IL-1 beta dan *tumor necrosis factor* TNF- $\alpha$  telah terbukti meningkatkan ekspresi mRNA COX-2. Oleh karena itu, penghambatan COX-2 penting dalam meredam respon sitokin dan meminimalkan peradangan. Seperti sitokin inflamasi, COX juga dipengaruhi oleh jalur kynurenine. Penghambatan COX-2 oleh celecoxib menurunkan kadar asam kynurenik, sedangkan penghambatan COX-1 meningkatkan kadar asam kynurenik. Uji coba *double-blind randomized trials* pada skizofrenia akut melaporkan perbaikan gejala ketika risperidon ditambah dengan celecoxib (Norbert Müller, 2015). Obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), ditinjau dalam meta analisis baru-baru ini, ditambahkan risperidon atau olanzapine mengakibatkan penurunan gejala psikotik pada pasien dengan Skizofrenia (Iris E Sommer, 2011).

## **2.2 Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- $\alpha$ )**

### **2.2.1 Pengertian**

TNF- $\alpha$  disintesis dalam CNS dan memiliki peran penting dalam memoderasi pertumbuhan, diferensiasi, dan aplikasi jalur glutamatergik, serotonergik, dan dopaminergik (Xiu et al., 2018). TNF- $\alpha$  memiliki peran penting dalam neurogenesis, kematian sel saraf, dan respon imun bawaan dan adaptif (Ellen E Lee, 2016b). Pada manusia, TNF- $\alpha$  terletak pada kromosom 6p21.3, memiliki empat ekson kecil, dan mengkodekan protein



dengan panjang asam 233 asam amino; beberapa polimorfisme umum di wilayah promotor gen ini telah diidentifikasi. Ditemukan bahwa frekuensi genotipe dan alel dari polimorfisme *TNF- $\alpha$*  berada dalam keseimbangan *Hardy-Weinberg* pada pasien dan kontrol yang sehat (Hongxiu Zhang, 2016).

### **2.2.2 Mekanisme Peran *TNF- $\alpha$***

*TNF- $\alpha$*  mempunyai beberapa fungsi dalam proses inflamasi, yaitu dapat meningkatkan peran pro trombotik dan merangsang molekul adhesi dari sel leukosit serta menginduksi sel endotel, berperan dalam mengatur aktivitas makrofag dan respon imun dalam jaringan dengan merangsang faktor pertumbuhan dan sitokin lain, berfungsi sebagai regulator dari hematopoetik serta komitogen untuk sel T dan sel B serta aktivitas sel neutrofil dan makrofag. *TNF- $\alpha$*  juga memiliki fungsi tambahan yang menguntungkan termasuk peranannya dalam respon imun terhadap bakteri, virus, jamur, dan invasi parasit. Hampir semua proses inflamasi mengakibatkan aktivasi makrofag jaringan dan infiltrasi monosit darah. Aktivasi ini menyebabkan banyak perubahan dalam sel, di antaranya ialah produksi *TNF- $\alpha$* , IL-1, dan IL-6, yaitu sitokin-sitokin yang menyebabkan efek multipel pada hospes. Efek-efek ini meliputi: 1) induksi demam; 2) respon fase akut hepatik yang disertai leukositosis dan produksi protein fase akut seperti *C-Reactive Protein (CRP)*; dan 3) diferensiasi atau aktivasi dari sel T, sel B dan makrofag (Hongxiu Zhang, 2016)

### **2.2.3 TNF- $\alpha$ dan Skizofrenia**

TNF- $\alpha$  merupakan sitokin multifungsi yang bersifat proinflamasi dan diproduksi terutama oleh monosit dan makrofag. Fungsi TNF- $\alpha$  sangat penting dalam mengatur peristiwa kompleks yang terlibat dalam peradangan dan kekebalan. Selain itu, TNF- $\alpha$  juga diproduksi di sistem saraf pusat dan berperan dalam pertumbuhan sel, diferensiasi, dan apoptosis. Walaupun banyak penelitian yang melaporkan peningkatan kadar TNF- $\alpha$  pada penderita skizofrenia. Skizofrenia merupakan penyakit yang ditandai dengan gangguan pola pikir, halusinasi, dan berkurangnya kemampuan untuk merasakan emosi normal. Skizofrenia telah lama dikaitkan dengan imunitas, lingkungan dan faktor hereditas. Aktivasi respon sistem inflamasi pada pasien skizofrenia menjelaskan penyebab pasien skizofrenia mengalami neuroinflamasi (Tahir Rahman, 2016).

Penelitian telah menjelaskan perbedaan kadar TNF- $\alpha$  pasien skizofrenia dan kontrol. Penelitian menemukan berdasarkan hasil uji analisis memperlihatkan median kadar TNF- $\alpha$  pada kelompok orang dengan skizofrenia didapatkan sebesar 3,40 dengan nilai minimum 0,65 dan nilai maximum 43,8 sedangkan pada kelompok kontrol sehat nilai median kadar TNF- $\alpha$  sebesar 14,75 dengan nilai minimum 5,18 dan nilai maximum 31,1 (Hasbi, 2020).

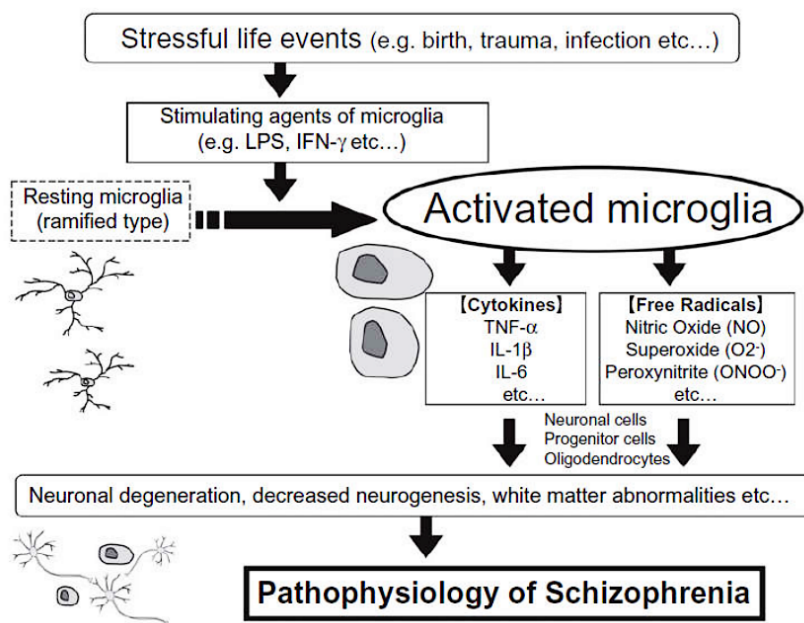
Studi oleh Kim di Korea mendapatkan rerata TNF- $\alpha$  870,82 pg/ml pada pasien skizofrenia dan 577,51 pg/ml pada kontrol normal, serta pasien skizofrenia setelah menjalani rawat inap kemudian diperiksa kembali saat

pulang kadar TNF- $\alpha$  mengalami penurunan menjadi rerata 850,97 pg/ml. peningkatan respon inflamasi terlibat dalam patofisiologi skizofrenia, dan obat antipsikotik mungkin terlibat dalam pengobatan skizofrenia.

Studi oleh Luo di Ghuangzhou Hospital meneliti perubahan serum TNF- $\alpha$ , IL-8 dan IL-6 pada 68 pasien skizofrenia kronik saat awal rawat inap dan saat pulang didapatkan penurunan bermakna rerata kadar TNF- $\alpha$  dari 12,5 pg/ml menjadi 11,30 pg/ml. Sedangkan pada orang kontrol normal kadar TNF- $\alpha$  2,24 pg/ml (Yayan Luo, 2019)

#### 2.2.4 Hubungan TNF- $\alpha$ dengan Patofisiologi pada Skizofrenia

Beberapa penelitian menemukan beberapa teori tentang patogenesis skizofrenia, salah satunya adalah keterlibatan sistem imun pada skizofrenia. Gambar 2.8 Hipotesis interaksi neuron-mikroglia sebagai patofisiologi skizofrenia.



Gambar 2.5 Hipotesis interaksi neuro-mikroglia sebagai patofosiologi skizofrenia

Aktivator imunologi / inflamasi seperti interferon (IFN- $\gamma$ ) dan lipopolisakarida (LPS), yang disebabkan oleh berbagai peristiwa stres dan peristiwa kehidupan yang mengaktifkan mikroglia di sistem saraf pusat. Mikroglia yang teraktivasi melepaskan sitokin pro-inflamasi dan radikal bebas. Mediator ini diketahui menyebabkan neuronal degenerasi, kelainan *white-matter* dan penurunan neurogenesis. Interaksi neuron-mikroglia ini mungkin menjadi salah satu dari faktor penting dalam patofisiologi skizofrenia yang melibatkan interleukin dan TNF- $\alpha$  (Akira Monji md, 2009).

Skizofrenia merupakan penyakit kompleks yang melibatkan beberapa gen dari ringan sampai sedang, dan mempunyai faktor risiko nongenetik seperti faktor lingkungan dan psikologis, adapun faktor risiko genetik dari skizofrenia adalah sitokin, regulator reaksi inflamasi dan perkembangan otak. Sebuah penelitian tentang hubungan polimorfisme gen sitokin dengan skizofrenia, menghasilkan bahwa ada hubungan antara interaksi gen dengan penyebab penyakit skizofrenia. Pasien skizofrenia mengalami disregulasi sistem imun dan peningkatan agen proinflamasi berupa IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$  (Brian J. Miller, 2020)

## **2.3 Acetylsalicylic acid**

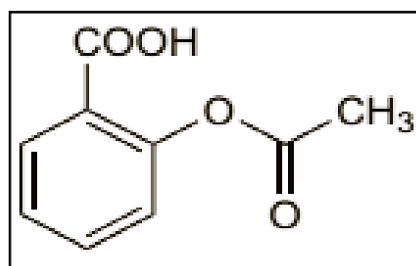
### **2.3.1 Definisi Acetylsalicylic acid**

*Acetylsalicylic acid* merupakan salah satu obat yang paling banyak digunakan di dunia. Selain mempunyai harga yang relatif murah, *Acetylsalicylic acid* mempunyai banyak kegunaan (Sweetman S, 2009). *Acetylsalicylic acid* adalah golongan obat Anti Inflamasi Non-Steroid

(OAINS), yang memiliki efek analgetik, antipiretik dan antiinflamasi yang bekerja secara perifer. Obat ini digunakan pada terapi simptomatis penyakit rematik (osteoarthritis, arthritis gout) dalam menghilangkan atau mengurangi rasa nyeri. Obat ini juga sering digunakan untuk pengobatan sakit kepala, menekan rasa sakit pada radang akibat luka, radang yang timbul setelah operasi dan nyeri neurologik.

### 2.3.2 Struktur Kimia Acetylsalicylic acid

*Acetylsalicylic acid* telah digunakan sejak lama sebagai terapi demam dan nyeri. Pada tahun 1852, Charles Gerhard menemukan struktur asam salisilat yang terdiri dari 6 karbon cincin benzena dengan 2 gugus hidroksil dan gugus karboksilat. Asetilasi pada gugus hidroksil menghasilkan asam asetil salisilat. Felix Hoffman, salah seorang ilmuwan perusahaan Bayer, menyempurnakan struktur asam asetil salisilat menjadi bentuk yang lebih stabil dan murni yaitu dengan asetilasi pada gugus fenol di tahun 1897. Asetilasi pada gugus tersebut memberikan efek analgesik yang lebih poten (Lena Schmidt, 2019).

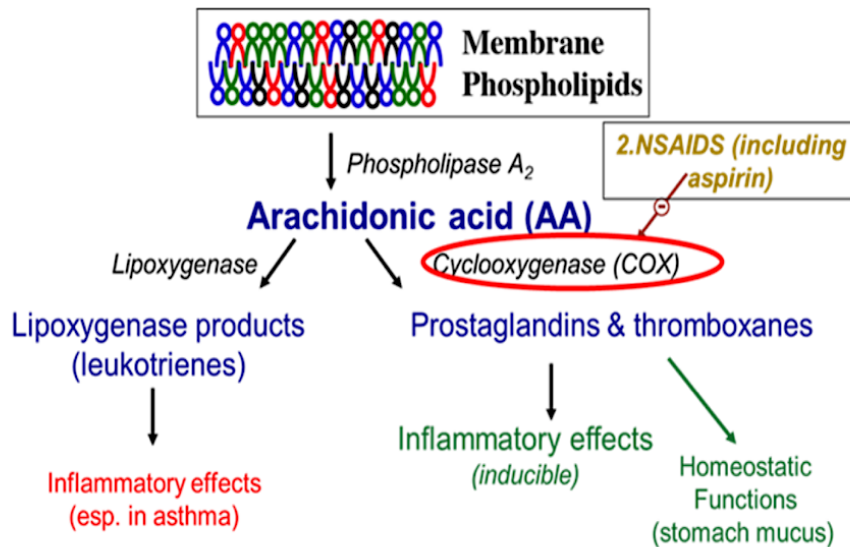


Gambar 2.6 Struktur Kimia *Acetylsalicylic acid* (Lena Schmidt, 2019a)

### **2.3.3 Mekanisme Aksi *Acetylsalicylic acid***

Dalam pengobatan yang tidak terlalu kuat, obat anti inflamasi nonsteroid (OAINS) dipakai untuk meredakan rasa sakit saat masa menstruasi dan demam. Dalam pemilihan pengobatan, OAINS dibedakan menjadi obat dengan kekuatan lemah, sedang, dan kuat, sehingga pemilihan obat yang sesuai dengan kekuatannya harus disesuaikan dengan tingkat keparahan rasa sakit yang dialami. OAINS merupakan obat yang paling sering dipakai, diperkirakan lebih dari 30 juta orang diseluruh dunia mengonsumsi OAINS dalam sehari dan disebut sebagai obat bebas. Mekanisme kerja OAINS berhubungan dengan biosintesis prostaglandin, yaitu menghambat kerja enzim *siklooksigenase* (COX) yang menyebabkan penurunan sintesa prostaglandin. Hal ini yang mendasari efek analgetik dan anti inflamasi dari OAINS. Enzim siklooksigenase terdiri atas COX-1 dan COX-2 yang mana kedua bentuk isoform tersebut dikode oleh gen berbeda dan ekspresinya bersifat unik. Setiap derivat OAINS memiliki perbedaan daya hambat terhadap masing-masing enzim COX-1 dan COX-2. Enzim COX-1 ditemukan hampir di seluruh jaringan tubuh, di gaster, intestinal, ginjal dan mukosa bronkus, sedangkan COX-2 ditemukan dalam sel imun, sel endotel pembuluh darah, sinovial, dan makrofag. Enzim COX-2 yang

dihasilkan pada sel yang sedang meradang berfungsi sebagai mediator pembentukan prostaglandin (Samik Bindu, 2020).



Gambar 2.7 Kerja Acetylsalicylic acid yang Menghambat Jalur Siklooksigenase (www.maranathafarma.id, 2017)

Hasil penelitian menunjukkan bahwa penghambatan enzim COX-2 paling berperan dalam fungsi OAINS sebagai anti inflamasi. Enzim COX-1 dilambung bekerja merangsang pembentukan prostaglandin, yang berfungsi sebagai pelindung mukosa lambung dan mengatur aliran darah ke lambung, sehingga penghambatan kerja enzim COX-1 oleh OAINS akan menimbulkan efek samping. Penghambatan sintesis prostaglandin akan mengakibatkan pertahanan mukosa saluran cerna akan terganggu, sehingga terjadi penurunan sekresi mukus dan bikarbonat serta berkurangnya aliran darah ke mukosa, yang mengakibatkan terhambatnya proses perbaikan epitel dan perubahan pada proses seluler lainnya, yang pada akhirnya akan menimbulkan kerusakan mukosa saluran cerna (Kalim,

2009). Desensitisasi *Acetylsalicylic acid* dilakukan apabila dibutuhkan terapi *Acetylsalicylic acid* atau pasien tidak merespon terhadap terapi farmakologi. Desensitisasi *Acetylsalicylic acid* dimulai dari dosis rendah 20-40 mg *Acetylsalicylic acid* dan ditingkatkan secara perlahan selama 1-3 hari oleh klinisi. Dosis *Acetylsalicylic acid* ditingkatkan setiap 1-3 jam. Setelah hasil tes positif, selanjutnya perlu ditingkatkan dosisnya hingga tujuan tercapai (Samik Bindu, 2020).

### **Farmakokinetik *Acetylsalicylic acid***

Absorpsi *Acetylsalicylic acid* cepat diabsorpsi dari saluran pencernaan dan segera dihidrolisis menjadi asam salisilat, dengan kadar puncak asam salisilat dalam plasma tercapai dalam 1-2 jam. Sediaan tablet salut selaput menunjukkan kecepatan absorpsi yang bervariasi, dimana konsentrasi puncak dalam plasma tercapai dalam 4-6 jam setelah pemberian, namun onset ini dapat tertunda sampai 8-12 jam pada dosis tinggi. Kecepatan absorpsi ini dipengaruhi oleh bentuk sediaan, ada tidaknya makanan dalam lambung, tingkat keasaman lambung, dan faktor fisiologis lainnya (M Anttila, 1998).

Distribusi di dalam sirkulasi, sebanyak 80-90% salisilat terikat dengan protein plasma, terutama albumin. Salisilat ini dapat didistribusikan ke hampir seluruh cairan tubuh dan jaringan, serta mudah melalui sawar darah plasenta sehingga dapat masuk ke dalam sirkulasi darah janin (Roy, 2007). Pada dosis rendah (konsentrasi dalam plasma < 10 mg/ dL), 90% salisilat terikat oleh albumin, sedangkan pada konsentrasi yang lebih tinggi



(> 40 mg/dl), hanya 75% salisilat yang terikat oleh albumin. Metabolisme *Acetylsalicylic acid* dihidrolisis menjadi asam salisilat di dalam sistem gastrointestinal dan sirkulasi darah (dengan waktu paruh *Acetylsalicylic acid* 15 menit) Asam salisilat, waktu paruh dalam plasma dalam dosis terapeutik menjadi 2-4,5 jam, namun dalam dosis yang berlebihan (overdosis) waktu ini dapat lebih panjang, antara 18 sampai 36 jam. Jadi dapat dikatakan bahwa waktu paruh asam salisilat ini terkait dengan dosis (C J Needs, 1995).

Tabel 2.2 Farmakokinetik *Acetylsalicylic acid* (C J Needs, 1995)

Farmakokinetik	Aspirin
Bioavailabilitas	80-90%
Waktu Paruh	15 menit
Waktu Paruh Eliminasi	Dosis Rendah: 2 - 4,5 jam Dosis Tinggi: 18 - 36 jam
Ikatan Plasma	80-90%
Waktu Konsentrasi Maksimal	30-40 menit

Semakin tinggi dosis *Acetylsalicylic acid* yang diminum, maka waktu paruh asam salisilat juga semakin panjang. Pada pemberian *Acetylsalicylic acid* dosis tinggi, jalur metabolisme asam salisilat menjadi jenuh; akibatnya kadar asam salisilat dalam plasma meningkat tidak sebanding dengan dosis *Acetylsalicylic acid* yang diberikan. Karena *Acetylsalicylic acid* segera dihidrolisis sebagai salisilat di dalam tubuh, maka salisilat inilah yang bertanggung jawab terhadap terjadinya intoksikasi. Kira-kira 80% asam

salisilat dosis kecil akan dimetabolisir di hepar, dikonjugasikan dengan glisin membentuk asam salisil urat, dan dengan asam glukoronat membentuk asam salisil glukoronat, dan salisil fenolat glukoronat. Sebagian kecil dihidroksilasi menjadi asam gentisat (C J Needs, 1995).

Kinetika *Acetylsalicylic acid* terbukti pada orang dewasa normal ketika *Acetylsalicylic acid* diberikan dalam dosis 1-2 gram. Ekskresi ginjal asam salisilat adalah 5,6-35,6 persen. Ada korelasi positif antara pH urin dan klirens asam salisilat, di mana alkalinisasi (peningkatan pH urin) meningkatkan klirens asam salisilat, yang pada gilirannya meningkatkan ekskresi asam salisilat dalam urin. Sehingga waktu paruh asam salisilat dapat diperpanjang oleh pH urin yang rendah (asam) dan pada fungsi ginjal yang terganggu. Selain itu pada urin asam, salisilat berada dalam bentuk tidak terion sehingga direabsorpsi kembali sehingga menyebabkan konsentrasi salisilat dalam darah lebih tinggi. Oleh karena itu dinyatakan bahwa ekskresi salisilat selain dipengaruhi filtrasi glomeruler juga dipengaruhi oleh reabsorpsi dalam tubulus. Salisilat diekskresi ke dalam urin melalui proses filtrasi glomeruler dan sekresi aktif tubulus. Ekskresi salisilat dalam urin adalah dalam bentuk asam salisilat bebas (10%), asam salisil urat (75%), fenolatsalisilat (10%), asilglukoronat (5%), dan asam gentisat (1%) (C J Needs, 1995)

### **Farmakodinamik *Acetylsalicylic acid***

Pemanfaatan Asam Asetilsalisilat sebagai antiinflamasi terutama digunakan untuk mengobati rheumatoid arthritis, suatu kondisi kronis

sistemik yang mempengaruhi banyak organ dan dianggap sebagai penyakit autoimun. Asam Asetilsalisilat mampu mengurangi peradangan pada sendi dan jaringan, sehingga dapat mengurangi gejala dan meningkatkan mobilitas pasien. Meskipun begitu, obat ini tidak dapat menghentikan perkembangan kerusakan jaringan patologis. Jika Asam Asetilsalisilat tidak efektif, pasien dapat beralih ke jenis obat antiinflamasi nonsteroid lain, kortikosteroid, atau obat modifikasi penyakit. Jika ingin menggabungkan Asam Asetilsalisilat dengan obat lain untuk mengobati rheumatoid arthritis (seperti AINS dengan *methotrexate*), sebaiknya gunakan jenis AINS selain Asam Asetilsalisilat.

Mekanisme aksi efektivitas penggunaan *Acetylsalicylic acid* adalah berdasarkan kemampuannya menghambat enzim siklooksigenase (*cyclooxygenase/COX*), yang mengkatalisis perubahan asam arakidonat menjadi prostaglandin H<sub>2</sub>, prostaglandin E<sub>2</sub>, dan tromboksan A<sub>2</sub>. *Acetylsalicylic acid* hanya bekerja pada enzim siklooksigenase, tidak pada enzim lipooksigenase sehingga tidak menghambat pembentukan leukotrien. Tidak seperti AINS lainnya yang menghambat enzim secara kompetitif sehingga bersifat reversibel, *Acetylsalicylic acid* menghambat enzim COX secara ireversibel. Hal ini disebabkan karena *Acetylsalicylic acid* menyebabkan asetilasi residu serin pada gugus karbon terminal dari enzim COX, sehingga untuk memproduksi prostanoïd baru memerlukan sintesis enzim COX baru (J R Vane, 2003). Hal ini penting karena terkait dengan efek *Acetylsalicylic acid*, dimana durasi efek sangat bergantung pada

kecepatan *turn over* enzim siklooksigenase. Mekanisme kerja *Acetylsalicylic acid* terutama adalah penghambatan sintesis prostaglandin E2 dan tromboksan A2. Akibat penghambatan ini, maka ada tiga aksi utama dari *Acetylsalicylic acid*, yaitu: (1) antiinflamasi, karena penurunan sintesis prostaglandin proinflamasi, (2) analgesik, karena penurunan prostaglandin E2 akan menyebabkan penurunan sensitivasi akhira saraf nosiseptif terhadap mediator pro inflamasi, dan (3) antipiretik, karena penurunan prostaglandin E2 yang bertanggung jawab terhadap peningkatan *set point* pengaturan suhu di hipotalamus (J R Vane, 2003). *Acetylsalicylic acid* menghambat sintesis platelet melalui asetilasi enzim COX dalam platelet secara ireversibel. Karena platelet tidak mempunyai nukleus, maka selama hidupnya platelet tidak mampu membentuk enzim COX ini. Akibatnya sintesis tromboksan A2 (TXA2) yang berperan besar dalam agregasi trombosit terhambat. Penggunaan *Acetylsalicylic acid* dosis rendah regular (81 mg/hari) mampu menghambat lebih dari 95% sintesis TXA2 sehingga penggunaan rutin tidak memerlukan monitoring (J R Vane, 2003). Molekul prostaglandin I2 (PGI2) yang bersifat sebagai anti agregasi trombosit diproduksi oleh endotelium pembuluh darah sistemik. Sel-sel endotel ini mempunyai nukleus sehingga mampu mensintesis ulang enzim COX. Hal inilah yang dapat menjelaskan mengapa *Acetylsalicylic acid* dosis rendah dalam jangka panjang mampu mencegah serangan infark miokard melalui penghambatan terhadap TXA2 namun tidak terlalu berpengaruh terhadap PGI2 (Roy, 2007). Selain melalui penghambatan terhadap COX,

*Acetylsalicylic acid* juga mampu mengasetilasi enzim *Nitri Oxide Synthase-3* (NOS-3) yang akan meningkatkan produksi Nitrit Oxide (NO). Nitrit Oxide diketahui bersifat sebagai inhibitor aktivasi platelet, dengan demikian hal ini menambah informasi mengenai manfaat *Acetylsalicylic acid* sebagai antiplatelet. Penggunaan dalam Klinik *Acetylsalicylic acid* sering dipakai untuk meredakan nyeri ringan sampai sedang, sedangkan untuk mengatasi nyeri berat (misalnya nyeri pada kanker) kadang dikombinasi dengan opiat (J R Vane, 2003).

#### **2.3.4 Peran *Acetylsalicylic acid* dalam Skizofrenia**

Sebuah studi baru-baru ini menunjukkan bahwa *Acetylsalicylic acid* mengurangi gejala inti dari skizofrenia. Meskipun penelitian ini memiliki jumlah peserta yang relatif kecil ( $n = 20$ ), hal itu menunjukkan manfaat *Acetylsalicylic acid* 325 mg dibandingkan dengan plasebo selama 2 bulan pengobatan. Menggunakan Skala Gejala Positif dan Negatif (PANSS) (Lena Schmidt, 2019)

#### **2.3.5 Efek Samping *Acetylsalicylic acid***

Efek neurologis dalam berbagai sistem efek samping *Acetylsalicylic acid* yang sering adalah nausea, vomitus. Gejala gastrointestinal karena intoksikasi *Acetylsalicylic acid* akut meliputi muntah, nyeri abdominal dan hematemesis. Nausea dan vomitus karena salisilat ini disebabkan karena stimulasi di *area chemoreceptor trigger zone* di medulla. Adanya intoksikasi sistemik akut ditandai dengan hiperpnea, takipnea, tinnitus, ketulian,

hiperpireksia, diaphoresis, letargi, konfusi, koma, dan kejang (A. SHEPPARD, 2014).

Pemulihan parsial terjadi dalam 24-48 jam setelah konsumsi *Acetylsalicylic acid* dan pendengaran kembali normal dalam waktu 7-10 hari (*American Speech-Language-Hearing Association* 1994). Gangguan keseimbangan asam basa sebagian besar pasien yang mengalami intoksikasi asam salisilat berat menunjukkan alkalosis respiratorik atau gabungan alkalosis respiratorik dan asidosis metabolik. Alkalosis respiratorik terutama terjadi pada anak. Kelainan keseimbangan asam basa yang mula-mula terjadi pada intoksikasi salisilat adalah alkalosis respiratorik, karena stimulasi langsung salisilat terhadap pusat pernafasan di otak. Kontraindikasi Penggunaan *Acetylsalicylic acid* tidak direkomendasikan untuk anak di bawah 12 tahun karena risiko terjadinya sindrom Reye (ditandai dengan ensefalopati non inflamatorik akut dan hepatopati berat) (A. SHEPPARD, 2014)

#### **2.4. Risperidon**

Obat antipsikotik merupakan pengobatan pertama dalam pengobatan pasien skizofrenia dalam berbagai tahapan. Ada dua jenis antipsikotik, yaitu antipsikotik generasi pertama (AGP/tipe) dan antipsikotik generasi kedua (AGK/atipikal), dengan grade jelas A dan grade rekomendasi 1. Mekanisme kerja risperidone berdasarkan interaksi antara serotonin dan dopamin di empat jalur dopamin di otak. Mengurangi efek samping sindrom ekstrapiramidal (EPS). Perbedaan antara antipsikotik

tipikal dan antipsikotik atipikal adalah antipsikotik tipikal hanya memblokir reseptor D2 sedangkan antipsikotik atipikal memblokir reseptor serotonin (5HT2A) dan dopamin (D2). (Purwandityo et al., 2018).

Kerja obat antipsikotik atipik pada *Dopamin Pathways*

a. Mesokortikal Pathways

- Antagonis 5HT2A tidak hanya mengurangi penghambatan antagonis D2, tetapi juga menyebabkan aktivitas di jalur dopamin yang mengarah pada keseimbangan serotonin dan dopamin. Ini berbeda dengan jalan bergaris hitam.
- Berbeda dengan jalur nigrostriatal, reseptor D2 lebih menonjol di korteks serebral, terdapat lebih banyak reseptor 5HT2A dari pada reseptor D2 di korteks serebral.
- Jalur dopamin mesokortikal, antipsikotik atipikal memblokir lebih banyak reseptor 5HT2A dan dengan demikian meningkatkan pelepasan dopamin dan melepaskan dopamin daripada memblokir jalur mesokortikal. Ini mengurangi gejala gejala negatif (karena gejala negatif secara teoritis disebabkan oleh kekurangan atau tidak adanya dopamin di jalur mesokortikal), sehingga jumlah dopamin di jalur mesokortikal tidak lagi berkurang dan gejala negatif yang ada diperbaiki.
- Antipsikotik atipikal memperbaiki gejala negatif jauh lebih baik daripada antipsikotik tipikal karena terdapat lebih banyak reseptor 5HT2A daripada reseptor D2 di jalur mesokortikal dan antipsikotik

atipikal berikatan lebih kuat dengan dan memblokir reseptor D2, menghasilkan pelepasan dopamin yang lebih besar, menyebabkan defisit dopamin. Jalur ini menurunkan aktivitas mesokortikal, mengakibatkan peningkatan gejala negatif skizofrenia.

b. Mesolimbik Pathways

- Antipsikotik atipikal pada jalur mesolimbik, antagonis 5HT2A gagal mengatasi antagonis D2 pada jalur ini.
- Dengan demikian, antagonis 5HT2A tidak dapat mempengaruhi blokade reseptor D2 pada fase mesolimbik, sehingga blokade reseptor D2 mendominasi. Oleh karena itu, antipsikotik atipikal dapat memperbaiki gejala positif skizofrenia.
- Dalam kondisi normal, serotonin menghambat pelepasan dopamin.

c. Tuberoinfundibular Pathways

- Antipsikotik atipikal pada saluran tuberoinfundibular, antagonis reseptor 5HT2A mengungguli antagonis reseptor D2.
- Hubungan antara neurotransmitter serotonin dan dopamin bersifat antagonistik dan resiprokal dalam pengaturan sekresi prolaktin hipofisis.
- Dopamin menghambat pelepasan prolaktin, sedangkan serotonin meningkatkan pelepasan prolaktin.
- Pemberian antipsikotik atipikal dalam dosis terapeutik memblokir reseptor 5HT2A, yang meningkatkan pelepasan dopamin. Akibatnya



pelepasan prolaktin berkurang, sehingga tidak terjadi hiperprolaktinemia.

## **2.5 The Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS)**

Instrumen PANSS digunakan untuk mengukur gejala positif dan negatif pada pasien skizofrenia. Instrumen ini memiliki beberapa keunggulan, seperti prosedur yang lebih jelas, penilaian gejala yang lebih komprehensif, penilaian yang lebih terstandar, dan telah tervalidasi di Indonesia. (Sinaga, 2007a)

Untuk dapat digunakan di Indonesia, telah dilakukan uji reliabilitas, validitas, dan sensitivitas oleh A. Kusumawardhani dan tim FKUI pada tahun 1994. Reliabilitas internal di uji dengan rumus koefisien alfa dari Cronbach terhadap 140 pasien skizofrenia. Hasil terjemahan PANSS ke dalam bahasa Indonesia sesuai dengan PANSS asli yang berbahasa Inggris (Kusumawardhani, 1994).

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

- Skala Positif: ilusi, proses berpikir yang terganggu, halusinasi, perilaku gelisah, delusi keagungan, keraguan atau aspirasi, dan permusuhan.
- Skala negatif: memengaruhi kebosanan, penarikan diri secara emosional, hubungan yang buruk, kesulitan dengan pemikiran abstrak, kurangnya spontanitas, dan aliran pemikiran dan percakapan yang stereotip.

- Skala psikopatologi umum: Kecemasan somatik, kecemasan, rasa bersalah, ketegangan, tingkah laku dan postur tubuh, depresi, keterbelakangan motorik, kurangnya kerja sama, isi pikiran yang tidak biasa, disorientasi, kurang perhatian, kurangnya penilaian dan pemahaman, melemahnya kemauan, kontrol impuls, kecemasan dan penghindaran sosial yang buruk. (Sinaga, 2007b).

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

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

- Perbaikan minimal jika didapatkan penurunan nilai =  $\pm$  19-28%,

- Perbaikan sedang jika didapatkan penurunan nilai =  $\pm 29-40\%$ ,
- Banyak perbaikan jika terjadi penurunan nilai =  $\pm 40-53\%$ ,
- Sangat banyak perbaikan jika terjadi penurunan nilai =  $>53\%$

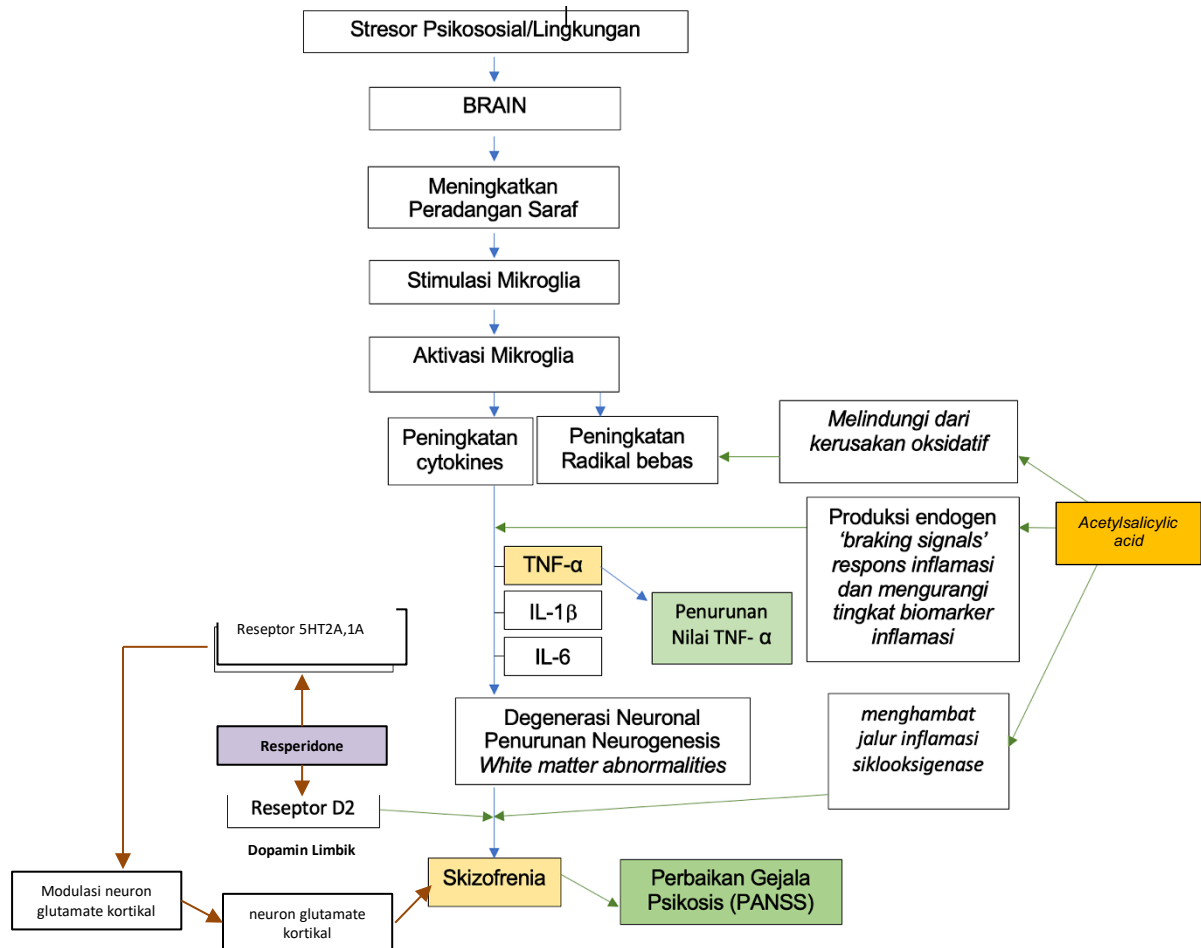
Ketika peneliti menghitung persentase pengurangan skor PANSS dari baseline, mereka harus ingat untuk mengurangkan skor minimal 30 untuk PANSS terlebih dahulu. Karena PANSS dinilai dalam skala 1–7, skor minimalnya (tanpa gejala) masing-masing adalah 30, bukan 0. Jika skor minimal tidak dikurangi, maka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

### BAB III

## KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP

### 3.1 Kerangka Teori

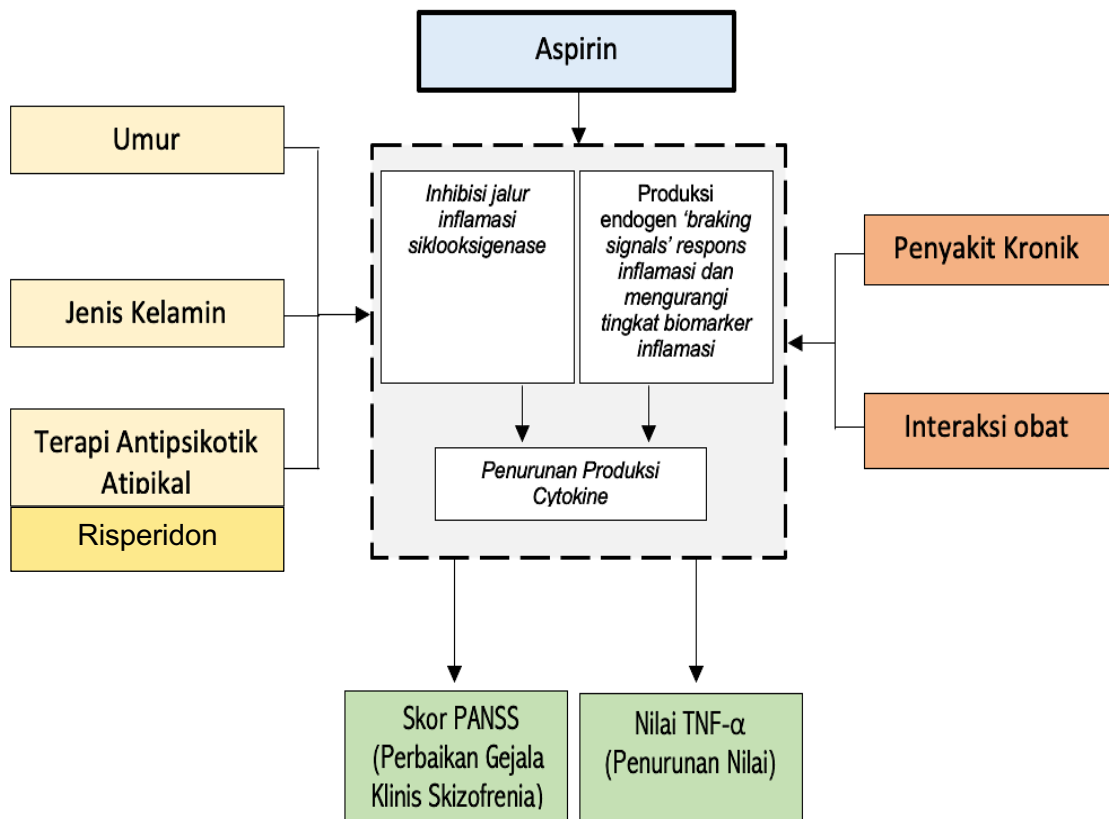
Dari teori yang telah dipaparkan dan dikaji dari berbagai sumber, kerangka teori yang terkait dengan penelitian ini dapat diuraikan pada diagram berikut.



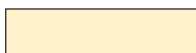

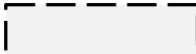


Skema 3.1 Kerangka Teori

### 3.2 Kerangka Konsep

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



Keterangan :

	: <u>Variabel Kendali</u>
	: <u>Variabel Bebas</u>
	: <u>Variabel Antara</u>
	: <u>Variabel Perancu</u>
	: <u>Variabel Tergantung</u>

Skema 3.2 Kerangka Konsep