TESIS

PERBANDINGAN EFEK OLANZAPINE DAN RISPERIDONE TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-2 SERUM, GEJALA KLINIS DAN KUALITAS HIDUP PASIEN SKIZOFRENIA

Disusun dan Diajukan oleh

dr. Nevi Sulvita Karsa

C065202002

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-I

KEDOKTERAN JIWA

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024

PERBANDINGAN EFEK OLANZAPINE DAN RISPERIDONE TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-2 SERUM, GEJALA KLINIS DAN KUALITAS HIDUP PASIEN SKIZOFRENIA

KARYA AKHIR

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
KEDOKTERAN JIWA

Disusun dan Diajukan oleh

NEVI SULVITA KARSA

Kepada

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

LEMBAR PENGESAHAN (TESIS)

PERBANDINGAN EFEK OLANZAPINE DAN RISPERIDONE TERHADAP KADAR SERUM INTERLEUKIN-2, GEJALA KLINIS DAN KUALITIAS HIDUP PASIEN SKIZOFRENIA

COMPARISON OF THE EFFECT OLANZAPINE AND RISPERIDONE AGAINST SERUM INTERLEUKIN-2 LEVELS, CLINICAL SYMPTOMS AND QUALITY OF LIFE OF SCHIZOPHRENIA PATIENTS

Disusun dan Diajukan oleh:

NEVI SULVITA KARSA

Nomor Induk : C065202002

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 22 Agustus 2024

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama	Pembimbing Pendamping
dr. Rinvil Renaldi, M.Kes, Sp.KJ (K)	dr. Erlyn Limoa, Ph.D., Sp.KJ
NIP. 19820406 200804 1 002	NIP. 19771117 200912 2 002

Ketua Program Studi	Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ	Prof. DR. dr. Haerani Rasyid, M.Kes., Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 19700114 200112 2 001	NIP. 19680530 199603 2 001

Dipindai dengan CamScanner

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama	:	Nevi Sulvita Karsa
NIM	:	C065202002
Program Studi	:	SP-1 Kedokteran Jiwa

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis yang saya susun yang berjudul: "Perbandingan Efek Olanzapine Dan Risperidone Terhadap Kadar Serum Interleukin-2, Gejala Klinis dan Kualitas Hidup 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, 22 Agustus 2024

Yang menyatakan,

Nevi Sulvita Karsa

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kita panjatkan kepada Allah Subhanahu WaTa'ala atas limpahan nikmat, berkah dan rahmat-Nya sehingga dapat menyelesaikan tesis yang berjudul "Perbandingan Efek Olanzapine Dan Risperidone Terhadap Kadar Serum Interleukin-2, Gejala Klinis dan Kualitas Hidup Pasien Skizofrenia" Sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis 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 Pusat Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Dr. dr. Andi Muhammad Takdir Musba, Sp.An-KMN atas pelayanan dan bantuan yang telah diberikan kepada penulis selamamengikuti program pendidikan.

4. Ketua Departemen Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Dr. dr. Sonny T Lisal, Sp.KJ dan Sekretaris Departemen Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dr. A. Suheyra Syauki, M.Kes, Sp.KJ atas arahan dan bimbingannya selama proses pendidikan.
5. Ketua Program Studi Spesialis Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ dan sebagai penguji atas masukan, arahan, bantuan, perhatian, bimbingan, dan dorongan motivasinya yang tak kenal lelah selama proses pendidikan dan penyusunan tesis ini.
6. Sekretaris Program Studi Spesialis Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dr. Erlyn Limoa, Sp.KJ, Ph.D dan sebagai pembimbing anggota atas bimbingan, koreksi, saran dan arahan yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga kepada penulis dalam proses penyusunan tesis ini.
7. dr. Rinvil Renaldi, M.Kes, Sp.KJ (K) sebagai pembimbing utama, dr. Erlyn Limoa, Sp.KJ, Ph.D, sebagai pembimbing anggota dan Dr. dr. Arifin Seweng, MPH sebagai Pembimbing Metodologi Penelitian yang banyak memberikan masukan, bantuan, arahan, perhatian, bimbingan dan dorongan motivasinya yang tidak kenal lelah kepada penulis selama proses pendidikan, serta dr. Ilhamuddin Azis, M.Sc., M.Kes., Ph.D., Sp.KJ sebagai Penguji, atas koreksi, saran dan yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga memberikan bimbingan kepada penulis dalam proses penyusunan tesis ini.

8. dr. Ifa Tunisya, Sp.KJ sebagai Pembimbing Akademik saya yang selalu menjadi panutan, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada saya dalam berbagai kegiatan selama masa pendidikan.
9. Seluruh supervisor, staf dosen dan staf administrasi Departemen Kedokteran Jiwa FK UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan, nasehat dan motivasi kepada saya selama pendidikan.
10. Kedua orang tua Ayahanda Ir.H.Sukardi dan Ibunda Hj. Sabtiara beserta kedua mertua saya H. Zainal Abidin Ishak, ST dan Hj.Relawaty Achmad atas kasih sayang, dukungan dan terutama doa yang senantiasa diberikan sehingga bisa melewati masa pendidikan ini. Suami yang saya cintai dan banggakan dr. Mohammad reza Zainal, Sp.THT atas bantuan, pendampingan serta support yang luar biasa di segala proses pendidikan saya dan anak- anak yang saya cintai Muhammad Dilfa Ataqa Reza, Dinan Ghithrif Reza dan Delisha Azzahra Reza atas pengertiannya, semangat dan doa yang selalu diberikan. Kepada saudara-saudaraku tercinta Sigit Saputra Karsa, Elvia Choirunnisa, Salman Alfariz Karsa, Moh Sadhak, Marcelia, Iksan, Ririn, Fatwah Husain atas semangat, motivasi serta dukungan yang selalu diberikan. Kepada adik-adik sepupuku tersayang dr. Aydilla lil Annisani, Humairah Athifah, SH, Irham Anugrah, SE, Ayniyya Nabila yang selalu membantu, menemani serta mensupport penulis selama menjalani proses pendidikan.
11. Teman-teman seangkatan, dr. Firdaus, dr. Frinidya, dr. Muhamaad Gatra dan dr. Arvita yang bersama-sama selama pendidikan, dalam

keadaan suka maupun duka, dengan rasa persaudaraan saling membantu dan saling memberikan semangatselama masa pendidikan.

12. Rekan Residen Psikiatri FK UNHAS terkhusus tim penelitian saya dr. Muh alim Jaya, M.Kes, Ph.D, Sp.KJ, dr.Wirasto Sp.KJ dan dr. Frinidya beserta teman-teman yang telah memberikan dukungan dan bantuan dalam penelitian ini.
13. Seluruh responden penelitian yang telah turut dalam penelitian ini serta pihak RSKD Dadi Provinsi Sulawesi Selatan dan RSPTN UNHAS atas bantuannya selama masa penelitian.
14. Pihak-pihak yang penulis tidak dapat sebutkan namanya satu persatu, yang telah memberikan bantuan dalam berbagai hal.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan karya akhir ini masih jauh dari kesempurnaan, sehingga penulis memohon maaf apabila terdapat hal-hal yang tidak berkenan dalam penelitian ini, kritik dan saran yang membangun untuk perbaikan tesis ini selanjutnya.

Makassar, 22 Agustus 2024

Nevi Sulvita Karsa

ABSTRAK

Nevi Sulvita Karsa. Perbandingan Efek Olanzapine Dan Risperidone Terhadap Kadar Interleukin-2 Serum, Gejala Klinis Dan Kualitas Hidup Pasien Skizofrenia. (dibimbing oleh Rinvil Renaldi, Erlyn Limoa, Arifin Seweng)

Latar belakang: Patofisiologi skizofrenia terkait dengan stres yang menginduksi peradangan dan melepaskan sitokin proinflamasi termasuk interleukin 2 (IL-2), sehingga meningkatkan gejala klinis dan mengurangi kualitas hidup. Risperidone dan olanzapine adalah antipsikotik yang mengurangi sitokin properadangan, meningkatkan gejala klinis dan kualitas hidup melalui mekanisme kerja yang berbeda.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan efek terapi olanzapine dan risperidone terhadap kadar interleukin-2 serum, gejala klinis dan kualitias hidup pasien skizofrenia.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian analitik eksperimental dengan menggunakan desain penelitian pre dan post-test dan kelompok prospektif dengan seleksi kelompok acak. Penelitian dilakukan pada seluruh pasien skizofrenia yang dirawat di Rumah Sakit Daerah Khusus Provinsi Sulawesi Selatan pada periode Juni hingga Agustus 2023. Gejala klinis dinilai dengan skor (PANSS) dan kualitas hidup dengan skor quality of life organization world health organization (WHOQOL-BREF) dan pengukuran kadar serum interleukin-2 dengan enzyme linked immunoassay (ELISA).

Hasil: Dari 40 pasien skizofrenia yang dibagi menjadi dua kelompok, 20 orang di setiap kelompok, olanzapine lebih efektif daripada risperidone dalam menurunkan kadar IL-2 serum dengan $p < 0,05$. Olanzapine dan risperidone memiliki efektivitas yang sama dalam mengurangi gejala klinis. Olanzapine meningkatkan domain kualitas hidup kesejahteraan psikologis lebih tinggi daripada risperidone pada minggu ke-3 pengobatan.

Kesimpulan: Olanzapine memiliki efek mengurangi proinflamasi sitokin interleukin-2 yang lebih besar daripada risperidone pada pasien skizofrenia dan efektivitas serupa dalam mengurangi gejala klinis dan meningkatkan kualitas hidup pada pasien skizofrenia.

Kata kunci: interleukin-2, gejala klinis, kualitas hidup, olanzapine, , risperidone, skizofrenia

ABSTRACT

Nevi Sulvita Karsa. Comparison Of The Effect Of Olanzapine And Risperidone On Serum Interleukin-2 Levels, Clinical Symptoms And Quality Of Life In Schizophrenia Patients (Supervised by Rinvil Renaldi, Erlyn Limoa, Arifin Seweng)

Background: The pathophysiology of schizophrenia is related to stress which induces inflammation and release proinflammatory cytokines include interleukin 2 (IL-2), thereby increasing clinical symptoms and reducing quality of life. Risperidone and olanzapine are antipsychotic that are reducing proinflammation cytokine, improve clinical symptoms and quality of life through different mechanisms of action.

Objective: This study aims to analyze the comparison between the effects of olanzapine and risperidone therapy on serum interleukin-2 levels, clinical symptoms and quality of life in schizophrenia patients

Methods: The study is an experimental analytical research using a pre- and post-test research design and a prospective cohort with random group selection. The research was conducted on all schizophrenic patients treated at the Special Regional Hospital of South Sulawesi Province in the period June to August, 2023. Clinical symptoms were assessed by (PANSS) score and quality of life with world health organization quality of life bref (WHOQOL-BREF) score and measurement of serum interleukin-2 levels with enzyme linked immunoassay (ELISA).

Results: From 40 schizophrenia patients divided into two group, 20 people in each group, olanzapine was more effective than risperidone in reducing serum IL-2 levels with $p < 0.05$. Olanzapine and risperidone have similar effectiveness in reducing clinical symptoms. Olanzapine improved the quality of life domain of psychological well-being higher than risperidone at week 3 of treatment.

Conclusion: olanzapine has a greater reduce proinflammation cytokine interleukin-2 effect than risperidone in schizophrenia patients and similar effectiveness in reducing clinical symptoms and improving quality of life in schizophrenia patients.

Key words: interleukin-2, clinical symptoms, quality of life, olanzapine, risperidone, schizophrenia

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN i
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS ii
KATA PENGANTAR iii
ABSTRAK vii
ABSTRACT viii
DAFTAR ISI ix
DAFTAR TABEL xii
DAFTAR GAMBAR xiii
DAFTAR SKEMA xiv
DAFTAR LAMPIRAN xv
DAFTAR SINGKATAN xvi
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 TINJAUAN PUSTAKA 7
2.1 Skizofrenia 7
2.1.1 Pedoman Diagnostik Skizofrenia 10
2.2 Neuroinflamasi dan Skizofrenia 15
2.3 Interleukin-2 dan Skizofrenia 20
2.4 Antipsikotik 24
2.4.1 Risperidone 24
2.4.2 Olanzapine 26
2.5 Instrumen *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) untuk Menilai Gejala Klinis 28
2.6 Instrumen World Health Organization Quality of Life-BREF (WHOQOL-BREF) untuk Menilai Kualitas Hidup 29
2.7 Pemberian Antipsikotik terhadap Serum IL-2, Gejala Klinis, dan Kualitas Hidup 32
_BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP 35

3.1 Kerangka Teori 35
3.2. Kerangka Konsep 36
BAB IV METODE PENELITIAN 37
4.1 Desain Penelitian 37
4.2 Waktu Dan Tempat Penelitian 37
4.3 Populasi Dan Sampel Penelitian 37
4.3.1 Populasi Penelitian 37
4.3.2 Sampel Penelitian 37
4.3.3 Perkiraan Besar Sampel 37
4.3.4 Cara Pengambilan Sampel 39
4.3.5 Kriteria Seleksi 39
4.3.5.1 Kriteria Inklusi : 39
4.3.5.2 Kriteria Eksklusi : 39
4.4 Jenis Data Dan Instrumen Penelitian 40
4.4.1 Jenis Data 40
4.4.2 Instrumen Penelitian 40
4.5 Manajemen Penelitian 40
4.5.1 Pengumpulan Data 40
4.5.1.1 Alokasi Subjek 40
4.5.1.2 Alat dan Bahan 40
4.5.1.3 Cara Kerja 41
4.5.1.4 Cara Kerja Pengambilan Serum Darah 42
4.5.1.5 Prosedur Kerja Pemeriksaan IL-2 Sampel Serum 42
4.5.2 Teknik Pengolahan Data 43
4.5.3 Penyajian Data 43
4.6 Etik Penelitian 43
4.7 Identifikasi Dan Klasifikasi Variabel 44
4.8 Definisi Operasional Dan Kriteria Objektif 44
4.8.1 Definisi Operasional 44
4.8.2 Kriteria Objektif 45
4.9 Alur Penelitian 47
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN 48
5.1 Hasil Penelitian 48
5.1.1 Partisipasi Subjek Penelitian 48
5.1.2 Perbandingan kadar IL-2 antara kelompok risperidone dan olanzapine pada awal penelitian dan minggu ke-6 50

5.1.3 Perbandingan nilai PANSS antara kelompok risperidone dan olanzapine pada awal penelitian, minggu ke-3 dan ke-6 51
5.1.4 Perbandingan nilai WHOQOL-BREF pada kelompok risperidone dan olanzapine antara minggu pertama, ke-3 dan ke-6.....54
5.1.5 Korelasi antara kadar IL-2 dengan nilai WHOQOL-BREF dan PANSS setelah pemberian terapi risperidone dan olanzapine pada minggu ke-6 58
5.1.6 Korelasi antara nilai PANSS dengan nilai WHOQOL-BREF setelah pemberian terapi risperidone dan olanzapine pada minggu ke-6.....59
5.2 Pembahasan.....60
5.2.1 Subjek penelitian.....60
5.2.2 Perbandingan kadar IL-2 antara kelompok risperidone dan olanzapine 61
5.2.3 Perbandingan nilai PANSS antara kelompok risperidone dan olanzapine pada awal penelitian, minggu ke-3 dan ke-6 65
5.2.4 Perbandingan nilai WHOQOL-BREF pada kelompok risperidone dan olanzapine antara minggu pertama, ke-3 dan ke-6.....67
5.2.5 Korelasi antara kadar IL-2 dengan nilai WHOQOL-BREF dan PANSS setelah pemberian terapi risperidone dan olanzapine pada minggu ke-6 70
5.2.6 Korelasi antara nilai PANSS dengan nilai WHOQOL-BREF setelah pemberian terapi risperidone dan olanzapine pada minggu ke-6.....72
5.2.7 Keterbatasan Penelitian.....73
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN 74
6.1 Ringkasan 74
6.2 Kesimpulan 75
6.3 Saran.....75
DAFTAR PUSTAKA 76
LAMPIRAN-LAMPIRAN 84

DAFTAR TABEL

Tabel 5.3 Perbandingan nilai PANSS antara risperidone dan olanzapine pada minggu awal penelitian, minggu ke-3 dan ke-6 52
Tabel 5.4 Perbandingan perubahan nilai PANSS antara risperidone dan olanzapine setelah 3 minggu dan 6 minggu 54
Tabel 5.5 Perbandingan nilai WHOQOL-BREF antara risperidone dan olanzapine pada minggu awal penelitian, minggu ke-3 dan ke-6 55
Tabel 5. 6 Perbandingan perubahan nilai WHOQOL-BREF antara risperidone dan olanzapine setelah 3 minggu dan 6 minggu.....58
Tabel 5. 7 Korelasi antara perubahan skor WHOQOL BREF total, nilai PANSS (awal penelitian dan minggu ke-6) dengan perubahan kadar Interleukin-2 serum (awal penelitian dan minggu ke-6) pada kelompok risperidone dan olanzapine 59
Tabel 5. 8 Korelasi antara skor WHOQOL BREF total dan nilai PANSS pada minggu ke-6 pada kelompok risperidone dan olanzapine 60

DAFTAR GAMBAR

Gambar 5. 1 Perubahan kadar IL-2 berdasarkan waktu pengukuran pada kelompok olanzapine dan risperidone 51
Gambar 5. 2 Perubahan nilai PANSS berdasarkan waktu pengukuran pada kelompok olanzapine dan risperidone 53
Gambar 5. 3 Perubahan nilai domain WHOQOL-BREF berdasarkan waktu pengukuran pada kelompok olanzapine dan risperidone 57
Gambar 5. 4 Perubahan nilai WHOQOL-BREF berdasarkan waktu pengukuran pada kelompok olanzapine dan risperidone 57

DAFTAR SKEMA

Skema 3.1 Kerangka Teori.....35
Skema 3. 2 Kerangka Konsep 36
Skema 4. 1 Alur Penelitian.....47

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian Setelah Mendapat Penjelasan 84
Lampiran 2. Kuesioner PANSS 85
Lampiran 3. Kuesioner WHOQOL-BREF 86
Lampiran 4. Persetujuan Etik Penelitian 88
Lampiran 5. Izin Melakukan Penelitian 89
Lampiran 6. Izin Melakukan Penelitian RSKD Dadi 90
Lampiran 7. Surat Keterangan Selesai Pengambilan Data 91
Lampiran 8. Dokumentasi penelitian 92

DAFTAR SINGKATAN

WHO	World Health Organization
Riskesdas	Riset Kesehatan Dasar
RI	Republik Indonesia
SGA	Second Generation Antipsychotic
T Reg	T Regulator
IL-1β	Interleukin 1β
SSP	Sistem Saraf Pusat
D1/2/3	Reseptor Dopamin
PET	Positron Emission Tomography
5-HT	5-hydroxytryptamine
5-HT1A/2A2C/3	Reseptor Serotonin
EPS	Ekstrapiramidal Symptoms
GABA	Gamma-Aminobutyric Acid
NMDA	N-methyl-D-aspartate
PCP	Phencyclidine
VTA	Ventral Tegmentum Area
5-HIAA	5-hydroxyindoleacetic acid
DRN	Dorsal Raphe Nucleus
TDO	Triptofan 2,3-dioksigenase
IDO	Indoleamin 2,3-dioksigenase
TRYCAT	Tryptophan Catabolite
KYNA	Kynurenic Acid
KAT	Kynurenine Aminotransferase
SCN	Suprachiasmatic Nucleus
ACC	Anterior Cingulate Cortex
DLPFC	Dorsolateral Prefrontal Cortex
CRP	C-Reactive Protein
TNF- α	Tumor Necrosis Factor α
IL	Interleukin
DSM-V-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

	Fifth Edition Text Revision
PPDGJ-III	Pedoman Penggolongan Diagnostik Gangguan Jiwa III
PANSS	Positive and Negative Syndrom Scale
ODS	Orang dengan Skizofrenia
APG I/II	Antipsikotik Generasi I/II
CYP2D6	Cytochrome P450 2D6
IFN	Interferon
TGF	Transforming Growth Factor
BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor
GH	Growth Hormone
GHRH	Growth Hormone Releasing Hormone
DMN	Default mode network
FC	Functional Connectivity
LPS	Lipopolisakarida
MAPK	Mitogen Activated Protein Kinases
NF-kB	Nuclear factor-kappaB
DAMP	Damage-associated molecular patterns

BAB I
PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Skizofrenia merupakan gangguan psikiatri kronik yang ditandai dengan gejala klinis berupa gejala positif (seperti halusinasi dan delusi), gejala negatif (seperti gangguan sosial dan emosi yang pasif), gejala afektif, gejala psikomotor dan gangguan kognitif. Dampak dari skizofrenia akan menimbulkan disabilitas dan menurunkan produktivitas masyarakat serta beban biaya yang cukup besar, sehingga penting untuk menurunkan gejala klinis serta meningkatkan kualitas hidup pada pasien skizofrenia. (Huang Yu *et al* 2022 ; Jauhar S *et al*, 2022; Profil Kesehatan Indonesia, 2019). Berdasarkan World health Organization (WHO, 2019) melaporkan bahwa 21 juta orang di seluruh dunia menderita skizofrenia. Hasil Riset kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018 menyebutkan bahwa di Indonesia terdapat 7,1% rumah tangga yang memiliki anggota rumah tangga yang skizofrenia, angka ini mengindikasikan terdapat 7 rumah tangga dengan penderita skizofrenia di tiap 1000 rumah tangga, sehingga diperkirakan sekitar 450 ribu penderita skizofrenia dan Sulawesi Selatan masuk dalam 10 provinsi dengan jumlah penderita skizofrenia terbesar.

Di Provinsi Sulawesi Selatan, Makassar merupakan kota dengan prevalensi terbanyak pasien skizofrenia berdasarkan hasil Riskesdas 2018 dengan angka 2.427 orang. (Kaplan and Sadock's, 2022; Hjorthøj, C, 2017; Hung Yu *et al*, 2022).

Beberapa hipotesis seperti teori genetik, neurodegeneratif dan

neuroinflamasi dianggap sebagai penyebab utama dan ataupun faktor mediasi terjadinya skizofrenia. Pada teori neuroinflamasi menunjukkan bahwa peradangan dan infeksi pada sistem saraf pusat (SSP) dapat mempengaruhi timbulnya skizofrenia. Mekanisme neuroinflamasi yang terlibat terutama mempengaruhi metabolisme glutamat, menginduksi stres oksidatif dan apoptosis neuronal. Peradangan SSP biasanya dimediasi oleh mikroglia, sitokin, astrosit dan sel kekebalan tubuh (seperti sel T). Penanda inflamatori seperti sitokin pro-inflamatori merupakan faktor etiologi yang diketahui pada skizofrenia. Inflamasi pada SSP sangat berkaitan dengan degenerasi saraf. Aktivitas tidak terkontrol dari sitokin pro-inflamatori dan mikroglia dapat menginduksi skizofrenia bersamaan dengan kerentanan genetik dan neurotransmiter glutamatergik. (Hung Yu *et al,* 2022 ; Na*, et al*, 2014).

Beberapa penelitian menjelaskan bahwa skizofrenia dapat dikaitkan dengan IL-2, IL-6, dan TNFa yang memediasi respons imun dan inflamasi dan mengaktifkan sitokin yang tampaknya mempengaruhi dalam sistem saraf pusat. Interleukin ini secara aktif diangkut ke SSP, tetapi juga dilepaskan dari sel glia yang diaktifkan. IL-2 merupakan faktor pertumbuhan yang mengatur autokrin sel-T (regulasi T, Treg) yang berperan dalam respons imun, dan dapat mempengaruhi banyak proses patologis yang terkait dengan patogenesis skizofrenia, seperti sistem neurotransmiter glutamat. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kadar IL-2 meningkat pada pasien dengan skizofrenia jika dibandingkan dengan kelompok kontrol yang sehat. (Abbas A.K ,2018; Hung Yu et al, 2022

;Samojedny, M, 2013). Mekanisme keterlibatan IL-2 juga pada patofisiologi skizofrenia dapat dijelaskan bahwa stres akut menginduksi peningkatan awal dopamin dan norepinefrin yang menyebabkan peningkatan ekspresi sitokin (IL-2) melalui mekanisme yang melibatkan aktifasi faktor transkrip jalur NF-κB (Tourjman *et al.*, 2012).

Obat antipsikotik pada pengobatan skizofrenia dinyatakan berhubungan dengan penurunan sitokin pro-inflamasi seperti IL-2. Hal ini karena obat antipsikotik bertindak untuk melemahkan aktivitas inflamasi sehingga kadar IL-2 menurun setelah pengobatan dengan risperidone atau olanzapine. Hal ini berkaitan dengan keterlibatan sumbu hipotalamo-hipofisis-adrenal (HPA) dan sistem inflamasi pada skizofrenia (Tourjman *et al.*, 2012). Ada beberapa bukti bahwa obat antipsikotik memiliki efek imunosupresif. Dalam studi in vitro menunjukkan bahwa obat antipsikotik secara signifikan menekan mitogen diinduksi limfosit proliferasi dan produksi IL-2, IL-4 dan IFN-γ. Pada penelitian yang dilakukan Hajai, N (2021) Kadar Serum IL-2 menurun pada pekan ke- 4 setelah terapi antipsikotik.

Hal ini berpengaruh terhadap penurunan skor PANSS, Pada pemberian Risperidone lebih besar dari kelompok Haloperidol pada pekan ke 3 dan pekan ke 4. Di antara antipsikotik atipikal, risperidone dan olanzapine juga terbukti mengurangi gejala positif dan negatif secara signifikan dari skizofrenia dan lebih efektif daripada obat antipsikotik konvensional. Olanzapine dan risperidone adalah antipsikotik generasi kedua yang bekerja pada serotonin dan dopamin. Meskipun keduanya

memiliki sifat in vitro yang sama, keduanya berbeda berdasarkan struktur kimianya, spektrum afinitas pengikatan reseptor, neurofarmakologi, farmakokinetik, dan profil neuroimaging in vivo. (Kumar A *et al* ,2016 ; Zhang *et al*., 2002).

Sejumlah penelitian telah memberikan gagasan bahwa risperidone dan olanzapine memiliki profil kemanjuran klinis yang identik. Sebuah meta analisis dari 212 uji coba terkontrol secara acak untuk membandingkan 15 obat antipsikotik dan plasebo dalam pengobatan akut skizofrenia menemukan bahwa kemanjuran olanzapine sedikit lebih unggul daripada risperidone. Sejumlah besar pasien yang beralih dari risperidone ke olanzapine mengalami peningkatan yang signifikan dalam hasil klinis dan fungsional. Sebuah penelitian menyimpulkan bahwa olanzapine memperbaiki gejala klinis pada skizofrenia melalui pengukuran skor total skala gejala positif dan negatif (PANSS) ebih baik daripada risperidone. Review oleh Citrome *et al* menjelaskan bahwa olanzapine dapat efektif pada pengobatan jangka panjang pasien yang difokuskan pada mempertahankan remisi, meningkatkan fungsi dan kualitas hidup pasien serta kepatuhan pasien terhadap pengobatan. (Citrome *et al ,2019;* Lestari, E dkk ,2018; Ye W *et al* , 2012)

Berdasarkan hal tersebut sehingga peneliti tertarik melakukan penelitian lebih lanjut mengenai Perubahan sitokin inflamasi IL-2 yang berhubungan dengan gejala klinis yang dinilai dengan skor PANSS dan kualitas hidup pasien yang dinilai dengan WHOQOL-BREF pada pasien skizofrenia yang mendapatkan pengobatan antipsikotik olanzapine dibandingkan dengan risperidone di sulawesi selatan.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang, maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah “Bagaimana perbandingan efek terapi olanzapine dan risperidone terhadap kadar interleukin-2 serum, gejala klinis dan kualitias hidup pasien skizofrenia?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan umum dalam penelitian ini adalah mengetahui perbandingan efek terapi olanzapine dan risperidone terhadap kadar interleukin-2 serum, gejala klinis Dan kualitias hidup pasien skizofrenia

1.3.2. Tujuan Khusus

Tujuan khusus dalam penelitian ini adalah:

1. Membandingkan kadar IL-2 pada kelompok risperidone dan olanzapine pada awal penelitian dan minggu ke-6
2. Membandingkan nilai PANSS pada kelompok risperidone dan olanzapine pada awal penelitian minggu ke-3 dan ke-6
3. Membandingkan nilai WHOQOL-BREF pada kelompok risperidone dan olanzapine pada awal penelitian,minggu ke-3 dan ke-6
4. Menentukan korelasi kadar IL-2 terhadap nilai PANSS setelah pemberian terapi risperidone dan olanzapine pada awal penelitian hingga minggu ke-6

5. Menentukan korelasi kadar IL-2 terhadap nilai WHOQOL-BREF setelah pemberian terapi risperidone dan olanzapine pada awal penelitian hingga minggu ke-6
6. Menentukan korelasi nilai PANSS terhadap nilai WHOQOL-BREF setelah pemberian terapi risperidone dan olanzapine pada awal penelitian hingga minggu ke-6

1.4. Hipotesis Penelitian

H0: Tidak ada perbedaan pengaruh antara risperidone dan olanzapine terhadap kadar IL-2 serum , gejala klinis dan kualitas hidup pada pasie skizofrenia

H1 : Olanzapine lebih efektif daripada risperidone terhadap kadar IL-2 serum, gejala klinis dan kualitas hidup pada pasie skizofrenia

1.5. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian diharapkan dapat berguna:

1. Memberikan informasi ilmiah tentang efektivitas terapi risperidone dan olanzapine terhadap perbaikan gejala klinis dan kualitas hidup pada pasien skizofrenia
2. Memberikan informasi ilmiah terkait kadar nilai serum interleukin 2 pada pasien skizofrenia
3. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan dalam penatalaksanaan pasien skizofrenia, khususnya untuk meningkatkan performa fungsi dan kualitas hidup pasien skizofrenia.
4. Hasil penelitian ini dapat dijadikan dasar untuk penelitian-penelitian skizofrenia selanjutnya dalam upaya meningkatkan kualitas penatalaksanaan dan kualitas hidup pasien skizofrenia.

BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Skizofrenia

Skizofrenia adalah gangguan psikotik ditandai dengan gangguan pikiran, suasana hati, dan perilaku. Skizofrenia menyumbang sekitar 1% dari populasi. Gangguan ini biasanya dimulai sebelum usia 25, bertahan sepanjang hidup, dan dapat mempengaruhi orang-orang dari semua kelas sosial. Skizofrenia terdiri dari gejala positif, gejala negatif, kognitif gejala, gejala agresif, dan afektif Gejala. Gejala positif termasuk delusi, halusinasi, ucapan atau perilaku yang tidak teratur, perilaku katatonik, dan agitasi. Yang negatif gejala termasuk tumpul atau datar mempengaruhi, emosional penarikan, hubungan yang buruk, ketidakpedulian, penarikan dari kehidupan sosial, gangguan abstrak-pemikiran, alogia, avolition, anhedonia, dan gangguan konsentrasi (Lestari, E et al, 2018; Tamminga CA, 2017)

Skizofrenia merupakan sebuah penyakit multifaktorial, dengan kontribusi dari faktor multipel kerentanan gen, epigenetik dan lingkungan. Walaupun penyebab pasti dari skizofrenia masih belum diketahui, kemungkinan terlibatnya sistem respon imun pada patogenesis skizofrenia saat ini telah terdeteksi (Paul-Samojedny et al., 2013). Angka kejadian skizofrenia meningkat pada keluarga dengan riwayat yang sama dan diturunkan secara bermakna, kompleks, serta poligen (Rosani dan Diatri, 2014). Skizofrenia juga memiliki sifat menurunkan ke generasi berikutnya yang diperkirakan mencapai 80%. Untuk mengganggu kehidupan pasien dan keluarga pasien, skizofrenia memberikan kerugian yang besar dalam

kehidupan bermasyarakat dalam hal kehilangan produktivitas dan pengeluaran biaya pengobatan yang cukup besar (Monji et al., 2009; Paul-Samojedny et al., 2013). Walaupun antipsikotik baru telah dikembangkan, gejala kognitif dan negatif skizofrenia masih tidak berespon terhadap farmakoterapi. Tingginya gangguan sosial dan perburukan kronik menunjukkan bahwa skizofrenia memiliki karakteristik neurodegeneratif. Selain sindrom positif dan negatif, gangguan kognitif adalah fitur penting dari skizofrenia yang tampaknya secara langsung berhubungan dengan cacat fungsional dalam pekerjaan, fungsi sosial yang buruk dan kesulitan dalam kegiatan kehidupan sehari-hari (Asevedo, *et al*, 2014 ; Na *et al*., 2014).

Dari beberapa penelitian yang telah dilakukan, telah ditemukan beberapa teori mengenai pathogenesis penyakit skizofrenia, salah satu diantaranya yaitu keterlibatan sistem imun. Diperkirakan sistem neural, endokrin, dan imun saling mempengaruhi melalui aktivitas sitokin, hormon, dan neurotransmiter. Aktivasi sistem imun menyebabkan perubahan perilaku, neuroendokrin, dan neuropatologi di sistem saraf pusat. Perubahan ini terjadi akibat interaksi sitokin dengan reseptornya di neuron dan sel glial otak (Ajami *et al*., 2014). Dengan kemajuan dalam penelitian tentang skizofrenia, teori neuroinflamasi menjadi semakin diakui. Model kerentanan stres, pertama kali diusulkan pada abad terakhir, menekankan peran stres dalam timbulnya skizofrenia . Selain itu, model kerentanan stres peradangan yang diusulkan oleh Müller menunjukkan bahwa peradangan memainkan peran penting dalam patogenesis skizofrenia.

(Muller, 2018)

Dalam dekade terakhir, perubahan imunologis pada individu yang terkena gangguan mental utama seperti skizofrenia telah menerima perhatian besar, karena mereka dapat membantu untuk lebih menjelaskan jalur patofisiologis terkait. Salah satu pendekatan yang paling menjanjikan untuk mengevaluasi perubahan kekebalan pada skizofrenia adalah pengukuran sitokin dalam serum atau plasma . Sitokin adalah mediator molekuler dari sistem imun tubuh. Mereka terlibat dalam jaringan yang kompleks dan berlebihan yang mengkomunikasikan sel-sel imun. (Asevedo, E , 2014)

Obat-obat antipsikotik dipertimbangkan sebagai *first-line therapy* pada skizofrenia. Obat antipsikotik digunakan untuk mengatasi halusinasi, waham ataupun gangguan pikir yang berhubungan dengan penyakit. Meskipun obat antipsikotika merupakan pilihan utama dalam mengobati pasien skizofrenia, tetapi hanya 50% pasien yang mendapat sedikit keuntungan dari terapi obat antipsikotik generasi pertama. Lebih lanjut, pasien skizofrenia yang pada awalnya berespon dengan obat antipsikotik generasi pertama pada fase akut, 78% mengalami kekambuhan selama 2 sampai 12 tahun pemantauan walaupun tetap menerima obat yang sama. Respon yang lebih baik diperoleh dari obat antipsikotik generasi kedua . (Alit M, 2016)

Risperidone dan olanzapine mengeksploitasi beberapa tindakan pada serotonin dan dopamin yang mengakibatkan peningkatan kepatuhan dengan meminimalkan efek samping ekstrapiramidal (Lestari E, 2018).

Hingga 50% pasien skizofrenia tidak mematuhi pengobatan dalam jangka pendek dan sekitar 75% mengalami kekambuhan berulang sehingga pengobatan skizofrenia jangka panjang harus dilakukan dengan fokus pada pertahanan keadaan remisi,tingkat fungsi dan kualitas hidup pasien dan kepatuhan pasien dalam pengobatan. Beberapa penelitian yang membandingkan kemanjuran antipsikotik generasi pertama dan kedua, *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness dan Study Outpatient Health Outcomes Skizofrenia* secara konsisten menemukan bahwa olanzapine memiliki tingkat rawat inap yang lebih rendah untuk eksaserbasi skizofrenia. (Citrome *et al*, 2019)

2.1.1 Pedoman Diagnostik Skizofrenia

Suatu deskripsi sindrom dengan variasi penyebab (banyak belum diketahui) dan perjalanan penyakit (tak selalu bersifat kronis atau “deteriorating”) yang luas, serta sejumlah akibat yang tergantung pada perimbangan pengaruh genetik, fisik dan social budaya. Pada umumnya ditandai oleh penyimpangan yang fundamental dan karakteristik dari pikiran dan persepsi, serta oleh afek yang tidak wajar (inappropriate) or tumpul (blunted). Kesadaran yang jernih (clear consciousness) dan kemampuan intelektual biasanya tetap terpelihara, walaupun kemunduran kognitif tertentu dapat berkembang kemudian (Maslim R, 2013).

Berdasarkan PPDGJ III diagnosis skizofrenia harus ada sedikitnya satu gejala berikut ini yang amat jelas (dan biasanya 2 gejala atau lebih bila gejala-gejala itu kurang tajam atau kurang jelas)

1. *Thought :*
    a. *“thought echo*” isi pikiran dirinya sendiri yang berulang atau bergema dalam kepalanya (tidak keras), dan isi pikiran ulangan walaupun isinya sama, namun kualitasnya berbeda; atau
    b. “*thought insertion or withdrawal*” isi pikiran yang asing dari luar masuk ke dalam pikirannya (insertion) atau isi pikirannya diambil keluar oleh sesuatu dari luar dirinya (withdrawal);
    c. “*thought broadcasting*” isi pikirannya tersiar keluar sehingga orang lain atau umum mengetahuinya;
2. Delusion
    a. “*delusion of control*” waham tentang dirinya dikendalikan oleh suatu kekuatan tertentu dari luar atau
    b. “*delusion of influence*” waham tentang dirinya dipengaruhi oleh suatu kekuatan tertentu dari luar atau
    c. “delusion of passivity” waham tentang dirinya tidak berdaya dan pasrah terhadap suatu kekuatan dari luar; (tentang dirinya = secara jelas merujuk ke pergerakan tubuh / anggota gerak atau ke pikiran, tindakan, atau pengideraan khusus);
    d. “*delusional perception*” pengalaman inderawi yang tidak wajar, yang bermakna sangat khas bagi dirinya, biasanya bersifat mistik atau mukjizat;
3. Halusinasi auditorik
    a. Suara halusinasi yang berkomentar secara terus menerus terhadap

perilaku pasien atau

b. Mendiskusikan perihal pasien diantara mereka sendiri (diantara berbagai suara yang berbicara), atau

c. Jenis suara halusinasi lain yang berasal dari salah satu bagian

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

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

1. halusinasi yang menetap dari panca-indera 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;
2. arus pikiran yang terputus (break) atau yang mengalami sisipan (*interpolation*), yang berakibat inkoherensi atau pembicaraan yang tidak relevan, atau neologisme;
3. perilaku katatonik, seperti keadaan gaduh gelisah (excitement), posis tubuh tertentu (*posturing*), atau fleksibilitas cerea, negativisme, dan stupor;
4. gejala-gejala “negative”, seperti sikap sangat apatis, bicara yang jarang dan respons emosional yang menumpul atau tidak wajar, biasanya yang mengakibatkan penarikan diri dari pergaulan social dan menurunnya kinerja social; tetapi harus jelas bahwa semua hal tersebut tidak disebabkan oleh depresi atau medikasi neuroleptika;
5. adanya gejala-gejala khas tersebut di atas telah berlangsung selama

kurun waktu satu bulan atau lebih (tidak berlaku untuk setiap fase nonpsikotik prodromal);

Harus ada suatu perubahan yang konsisten dan bermakna dalam mutu keseluruhan (*overall quality*) dari beberapa aspek perilaku pribadi (personal behaviour), bermanifestasi sebagai hilangnya minat, hidup tak bertujuan, tidak berbuat sesuatu, sikap larut dalam diri sendiri (*self absorbed attitude*), dan penarikan diri secara sosial. (Maslim R, 2013)

Skizofrenia berdasarkan DSM-V Diagnosis gangguan skizofrenia ditegakkan saat pasien mengalami 2 gejala dari gejala 1 sampai 5 dari kriteria A pada tabel (e.g. bicara kacau), kriteria B mensyaratkan adanya gangguan fungsi, gejala harus bertahan selama minimal 6 bulan, dan diagnosis dari gangguan skizoafektif atau gangguan mood harus ditepis. Berikut Kriteria Diagnostik Skizofrenia yang lengkap dalam DSM-V :

A. Terdapat 2 atau lebih dari kriteria dibawah ini, masing-masing terjadi dalam kurun waktu yang signifikan selama 1 bulan (atau kurang bila telah berhasil diobati). Paling tidak salah satunya harus (1), (2), atau (3):
    1. Delusi/Waham
    2. Halusinasi
    3. Bicara Kacau (contoh: sering melantur atau inkoherensi)
    4. Perilaku yang sangat kacau atau katatoni
    5. Gejala negatif, (yaitu: ekspresi emosi yang berkurang atau kehilangan minat)
B. Selama kurun waktu yang signifikan sejak awitan gangguan, terdapat

satu atau lebih disfungsi pada area fungsi utama; seperti pekerjaan, hubungan interpersonal, atau perawatan diri, yang berada jauh di bawah tingkat yang dicapai sebelum awitan (atau jika awitan pada masa anak-anak atau remaja, ada kegagalan untuk mencapai beberapa tingkat pencapaian hubungan interpersonal, akademik, atau pekerjaan yang diharapkan).

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

D. Gangguan skizoafektif dan gangguan depresif atau bipolar dengan ciri psikotik telah disingkirkan baik karena a) Tidak ada episode depresif manik, atau campuran mayor yang terjadi bersamaan dengan gejala fase aktif, maupun b) Jika episode mood terjadi selama gejala fase aktif durasi totalnya relatif singkat dibandingkan durasi periode aktif dan residual.

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

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

2.2 Neuroinflamasi dan Skizofrenia

Sistem kekebalan terdiri dari respon imun bawaan dan adaptif. Imunitas bawaan adalah respons independen antigen yang bekerja cepat, sedangkan imunitas adaptif adalah mekanisme pertahanan yang bergantung pada antigen, dengan kemampuan untuk menghafal antigen. Respon imun terutama dimediasi oleh sitokin, yang sebagian besar diproduksi oleh komponen kritis adaptif kekebalan, limfosit-T. Sitokin adalah polipeptida yang diproduksi sebagai respon terhadap mikroba dan antigen lain, yang berfungsi sebagai media dan pengatur imun dan reaksi inflamasi. Sitokin berperan dalam pengendalian hemopoesis maupun limfopoesis dan juga berfungsi dalam mengendalikan respon imun dan reaksi inflamasi dengan cara mengatur pertumbuhan, serta mobilitas dan diferensiasi leukosit maupun sel-sel lain (Alit M, 2016) Sitokin memiliki fungsi penting dalam sistem saraf pusat (SSP). Mereka berfungsi sebagai mediator penting dari pembicaraan silang antara otak dan sistem kekebalan tubuh dan memainkan peran kunci dalam proses neuroinflamasi (Samojedny M, 2013).

Sistem imun tubuh dan saraf adalah dua sistem pengaturan penting untuk menjaga lingkungan internal tubuh. Sistem saraf mengontrol fungsi sistem kekebalan tubuh, dan sistem kekebalan tubuh dapat mengatur

sistem saraf melalui sitokin. Studi terbaru menunjukkan bahwa respons inflamasi imun otak memainkan peran kunci dalam patogenesis beberapa penyakit sistem saraf pusat, termasuk skizofrenia. Meskipun patogenesis skizofrenia tidak mapan, dopamin telah dianggap terkait dengan skizofrenia untuk waktu yang lama, dengan cukup banyak bukti praklinis yang mendukung hipotesis ini (Howes., Kapur, 2014).

Sitokin memainkan peranan kompleks pada skizofrenia, disebabkan atau dihasilkan dari proses neuropatologis lainnya. Pada otak, sitokin sepertinya terlibat dalam meregulasi beberapa neurotransmiter, seperti serotonin, noradrenalin, dopamin, dan glutamat. Interaksi sitokin dengan dopamin dan glutamat sepertinya relevan terhadap patofisiologi skizofrenia. Bukti terkini berasal dari studi hewan menyatakan bahwa sebuah rangkaian imun dihasilkan oleh injeksi lipopolisakarida dalam korteks prefrontal meningkatkan IL-1 dan tingkat IL-2 dan juga menyatakan bahwa sitokin tersebut mengaktivasi neuron dopaminergik pada regio ini (Alit M, 2016 ; Mansur *et al*., 2012). Mekanisme neuroinflamasi yang terlibat dalam proses patofisiologis skizofrenia adalah kompleks, dan terutama mempengaruhi metabolisme glutamat, menginduksi stres oksidatif, apoptosis neuronal, dan lain-lain. Peradangan SSP biasanya dimediasi oleh mikroglia, sitokin, astrosit dan sel imun tubuh (seperti sel T). Sel mikroglia adalah sel imun dalam SSP, terhitung sekitar 15% dari total sel SSP. Sel mikroglia adalah sensor sitokin, yang memainkan peran regulasi penting dalam SSP dan juga merupakan garis pertahanan pertama terhadap infeksi SSP (Watkins CC, 2016 ; Huang Yu,

et al, 2022).

Sejumlah penelitian telah menyelidiki perubahan sitokin perifer pada skizofrenia (Kim, 2005; Kim dan Maes, 2003; Stober dkk.,2009). Meskipun SSP diisolasi dari sistem kekebalan perifer oleh *Blood Brain Barrier* (BBB), namun bisa sitokin untuk menyerang SSP dalam kondisi fisiologis dibawah normal Misalnya, sitokin proinflamasi ibu yang diaktifkan seperti IL-1β, TNF-α,dan IL-6 dapat menyerang SSP janin melalui berbagai jalur. Mekanisme yang memungkinkan sitokin melintasi BBB adalah transportasi yang dapat jenuh (*Na K, et al, 2014*)gangguan dari BBB dan melalui organ circumventricular yang tidak memiliki BBB. Sitokin proinflamasi yang dihasilkan oleh makrofag dan limfosit T yang diaktifkan secara kronis memiliki telah dilaporkan sebagai temuan imunologis pada skizofrenia.

Pada akhir abad ke-20, Bayer *et al*. menemukan bahwa mikroglia aktif di korteks frontal dan hipokampus meningkat secara signifikan pada 14 pasien dengan skizofrenia jika dibandingkan dengan 13 subjek normal. Studi serupa melaporkan bahwa mikroglia di korteks prefrontal dorsolateral, *upper-temporal-lobe gray matter and anterior cingulate gyrus gray matter* secara signifikan diaktifkan pada pasien dengan skizofrenia. *Uranova et al.* mengamati peningkatan mikroglia aktif di otak pasien dengan skizofrenia oleh mikroskop elektron. Selain mikroglia, sitokin juga memiliki dampak besar pada skizofrenia. Ada banyak penelitian tentang perubahan kadar sitokin pada pasien dengan skizofrenia. Sejauh ini tidak ada penanda untuk diagnosis, pengobatan atau perkembangan penyakit

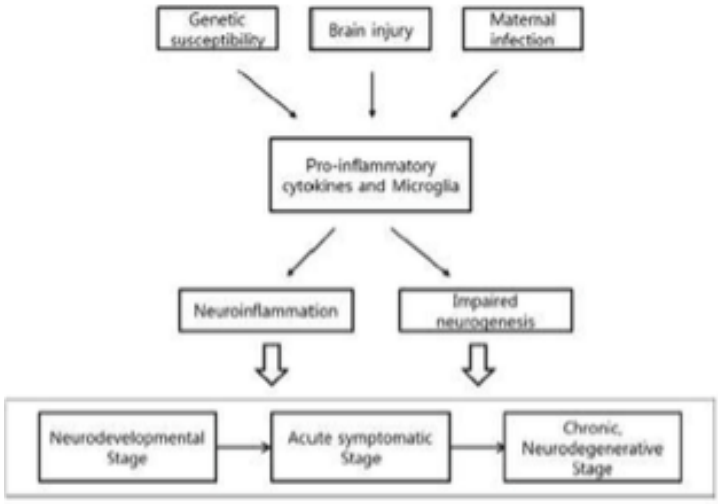
untuk skizofrenia. Sitokin adalah beberapa kandidat utama dalam bidang penelitian ini, dan Patel *et al.* telah menerbitkan ulasan komprehensif tentang topik ini.

Banyak sitokin biasanya diproduksi di otak yang sehat, di mana mereka memainkan peran penting dalam aspek perkembangan saraf seperti neurogenesis, migrasi, diferensiasi, dan pembentukan sinaps. Mereka juga bisa berinteraksi dengan neuron, mempengaruhi neurotransmission. Misalnya, dengan mengikat reseptor spesifik pada permukaan neuron, sitokin dapat memodulasi aktivitas sekresi sel-sel ini dalam kaitannya dengan katekolamin atau neuropeptida. Dalam laporan yang diterbitkan sebelumnya, konsentrasi berbagai sitokin ditemukan dalam keadaan menurun pada pasien dengan skizofrenia. Terlebih lagi, konsentrasi sitokin dalam serum darah pasien skizofrenia dapat bervariasi tergantung pada apakah pasien berada dalam fase aktif atau istirahat penyakit. Beberapa penulis menyarankan bahwa skizofrenia dapat dikaitkan dengan perubahan rasio sitokin Th1 (Il-2, IFN-g)/Th2 (IL-6, IL-10) (mungkin disebabkan oleh infeksi virus), dengan pergeseran ke arah sistem Th2. IL-2, IL-6, dan TNFa memediasi respons imun dan inflamasi dan mengaktifkan sitokin yang tampaknya memainkan peran kunci dalam SSP. Mereka secara aktif diangkut ke SSP, tetapi juga dilepaskan dari sel glia yang diaktifkan (Samojedny, M, 2013).

Bukti saat ini menunjukkan bahwa peradangan saraf melibatkan *kynurenine* jalur metabolisme triptofan. Peningkatan kadar asam *kynurenic* pada pasien dengan skizofrenia telah dilaporkan untuk menginduksi hiperaktivitas sistem dopamin *mesocorticolimbic* Asam

kynurenic yang berlebihan menghambat NMDA reseptor dan secara konsisten dikaitkan dengan skizofrenia, terutama dalam kaitannya dengan defisit kognitif (Alit, M, 2016 ; Muller *et al*., 2011). Dalam studi menunjukkan bahwa pengobatan anti-inflamasi dapat memperbaiki psikopatologi skizofrenia dengan mengurangi sitokin pro-inflamasi, aktivitas *cyclooxygenase*-2 (COX-2), dan kadar asam *kynurenic*. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa sitokin pro- inflamasi IL-2 dan IFN-γ penambah aktivitas *indoleamin* 2,3- *dioksigenase* (IDO). Peningkatan IDO memfasilitasi produksi asam *kynurenic*, sitokin proinflamasi mungkin terlibat dalam gejala skizofrenia akut (Kim *et al*., 2009). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa peningkatan regulasi jalur *kynurenic* tidak dimediasi oleh IDO, IFN-γ (Barry *et al*., 2009). Ada kemungkinan bahwa peradangan saraf terkait dengan *glutamatergic* dan *dopaminergic* neurotransmisi, tidak ada hasil yang konsisten telah ditetapkan dalam studi, dengan demikian studi lebih komprehensif dan mendalam sangat diperlukan (Na *et al*., 2014).

Efek IL-2 telah banyak dipelajari dalam berbagai aspek skizofrenia. Pada awal abad terakhir, penelitian telah menyarankan korelasi antara IL-2 dan skizofrenia. IL-2 dapat mempengaruhi banyak proses patologis yang terkait dengan patogenesis skizofrenia, seperti sistem neurotransmiter Glutamat. Penelitian telah menunjukkan bahwa IL-2 dapat menginduksi pelepasan paroksismal dalam struktur hippocampal tikus dan mempengaruhi sintesis dan pelepasan Glutamat dan GABA pada neuron hippocampal (Huang Yu, *et al*, 2022).



Gambar 2. 1 Peran sitokin dalam neuroinflamasi dan neurogenesis pada skizofrenia (Na et al,2012)

Singkatnya, meninjau peran sitokin dalam peradangan saraf dan neurogenesis pada skizofrenia. Peradangan saraf dan neurogenesis tampaknya memainkan peranan penting dalam pengembangan skizofrenia dilihat dari faktor genetik dan kerentanan prenatal Namun, penelitian sitokin belum menyelesaikan pertanyaan mengenai hubungan antara tingkat sitokin dan psikopatologi (Na et al., 2012).

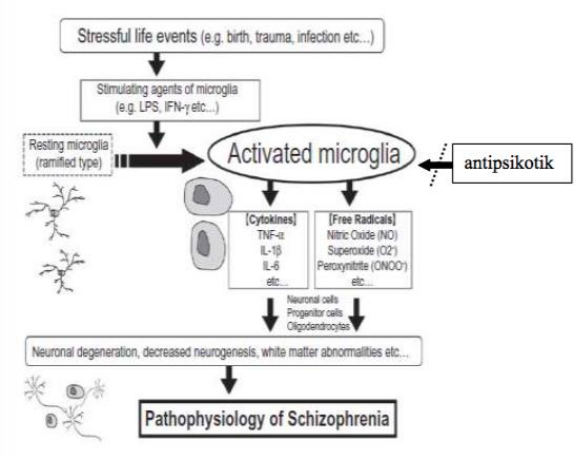
2.3 Interleukin-2 dan Skizofrenia

Interleukin-2 (IL-2) adalah sejenis sitokin yang disebut hormon leukositotropik, yang berperan sebagai stimulan dalam proliferasi sel B dan sel T. Interleukin -2 berperan dalam apoptosis sel T yang teraktivasi bukan oleh antigen, hal ini penting untuk mencegah autoimunitas. Sel penghasil IL-2 adalah sel-sel Th1, sel target pengaktifan sel T dan B, sel-sel NK, serta mempunyai fungsi sebagai pertumbuhan proliferasi dan aktivasi.[SEP]Sitokin berperan dalam etiologi atau patologi skizofrenia.

Limfosit T helper (Th) dibagi menjadi Th1 dan Th2 menurut pada profil sitokin. Skizofrenia telah dikaitkan dengan ketidakseimbangan sitokin Th1/Th2, dengan pergeseran ke arah sistem Th2. Di otak, sitokin ini juga memainkan peranan penting dalam reaksi inflamasi, elastisitas sinaps dan pembelahan sel glial (Alit, M, 2016).

Efek IL-2 telah banyak dipelajari dalam berbagai aspek skizofrenia. Pada awal abad terakhir, penelitian telah menyarankan korelasi antara IL-2 dan skizofrenia. IL-2 dapat mempengaruhi banyak proses patologis yang terkait dengan patogenesis skizofrenia, seperti sistem neurotransmiter Glu. Penelitian in vitro telah menunjukkan bahwa IL-2 dapat menyebabkan peningkatan neuron respons imun Glu dan penurunan GABA dalam neuron respons imun. IL-2 adalah faktor pertumbuhan untuk sel-T, sel NK, dan sel B. Cazzullo *et al*. telah menemukan produksi IL-2 dan INF-g yang jauh lebih tinggi pada pasien skizofrenia daripada pada kontrol (Huang Yu, *et al*, 2022).

Berbagai kegiatan stres dan peristiwa kehidupan, mengaktifkan mikroglia di sistem saraf pusat. Mikroglia diaktifkan melepaskan sitokin pro-inflamasi dan radikal bebas. Mediator ini diketahui menyebabkan saraf degenerasi, kelainan *white matter* dan penurunan neurogenesis. Interaksi neuron-mikroglia ini dapat menjadi salah satu faktor penting dalam patofisiologi skizofrenia (Monji *et al*.,2009).



Gambar 2. 2 Aktivasi mikroglia pada Skizofrenia (Monji et al., 2009)

Abnormalitas fungsi imun pada pasien skizofrenia telah dijelaskan selama beberapa abad terakhir. Dalam sebuah temuan yang telah dipublikasi, konsentrasi berbagai sitokin ditemukan meningkat maupun menurun pada pasien dengan skizofrenia. Secara singkat, sebuah patogenesis inflamatori/imunologis telah dibahas pada sebuah sub grup pasien skizofrenia. Kadar sitokin yang teraktivasi, seperti interleukin-1 (IL-1) dan IL-2, pada cairan serebrospinal (CSS) telah ditemukan lebih tinggi dibandingkan pada subjek pembanding, dan kadar IL-2 yang lebih tinggi pada CSS merupakan sebuah prediktor yang lebih baik untuk menilai kekambuhan skizofrenia. Konsentrasi sitokin dalam serum darah pasien skizofrenia dapat beragam bergantung pada apakah pasien dalam fase penyakit yang aktif atau tenang. Beberapa peneliti berpendapat bahwa skizofrenia mungkin berhubungan dengan perubahan rasio sitokin pada Th1 (IL-2, IFN- γ)/Th2 (IL-6, IL-10) yang kemungkinan diinduksi oleh sebuah infeksi virus, dengan pergeseran menuju sistem Th2 (Muller *s;*., 2002; Paul-Samojedny *et al*., 2013).

Sebuah peningkatan produksi IL-2 merupakan salah satu

fenomena imunologi yang paling sering pada skizofrenia, beberapa studi menunjukan adanya peningkatan konsentrasi IL-2 pada darah dan cairan serebrospinal pada pasien dengan skizofrenia.Keberadaan IL-2 telah dikaitkan dengan perubahan perkembangan neuropsikiatri klinis yang signifikan termasuk delusi dan halusinasi (Watanabe *et al*, 2008).

Secara umum diyakini bahwa IL-2 berubah secara signifikan pada pasien dengan serangan akut, sedangkan IL-2 cenderung stabil pada pasien dalam tahap stabil. Selain itu, pemilihan metode eksperimen juga sangat relevan. Kesalahan atau keadaan tidak terdeteksi dapat terjadi karena rendahnya tingkat IL-2 dalam tubuh manusia dan tingginya batas deteksi metode deteksi umum. Meskipun hasil IL-2 tidak konsisten, perubahan kadar IL-2R dan soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) pada pasien skizofrenia juga patut diperhatikan. Tingkat sIL-2R pada pasien dengan skizofrenia secara konsisten lebih tinggi daripada kontrol yang sehat di berbagai penelitian; oleh karena itu, ini berpotensi menjadi penanda diagnostik skizofrenia (Huang Yu, *et al*, 2022).

Penelitian (Hajai N, 2021) menunjukkan bahwa terdapat perubahan Kadar IL-2 Serum. Kadar Serum IL-2 menurun pada pekan ke- 4 setelah terapi antipsikotik. Hal ini berpengaruh terhadap penurunan skor PANSS, Pada pemberian Risperidone lebih besar dari kelompok Haloperidol pada pekan ke 3 dan pekan ke 4. Pada selisih kadar serum IL-2 kelompok yang mendapat terapi Risperidone lebih besar penurunannya dibandingkan yang mendapat terapi Haloperidol Namun tidak didapatkan korelasi tidak bermakna antara selisih skor PANSS total dengan selisih kadar Serum IL-

2 kelompok Haloperidol dan kelompok Risperidone.

Diketahui bahwa olanzapine mengurangi tingkat sitokin pro-inflamasi, seperti interleukin (IL) -1β, IL-2, reseptor IL-6 larut IL-6 (sIL-6R) dan tumor necrosis factor (TNF) -α (10,11) sementara itu meningkatkan kadar sitokin anti-inflamasi, seperti IL-10, dan faktor neurotropik yang diturunkan dari otak (BDNF). Melalui efek ini, dapat meningkatkan neurogenesis dan remodeling di otak, yang pada gilirannya dapat memberikan kemanjuran klinis (Hatziagelaki E, et al, 2019).

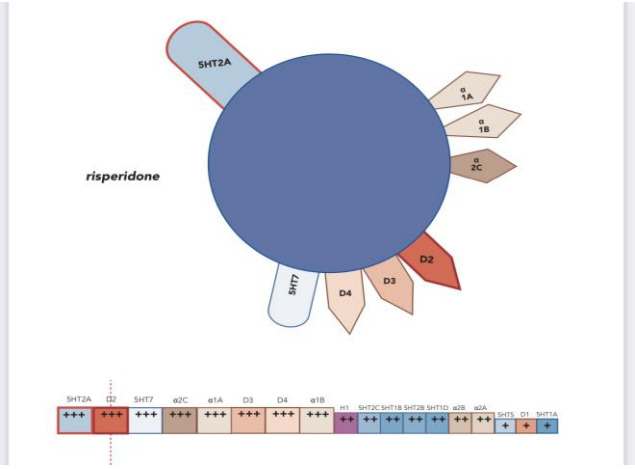
2.4 Antipsikotik

2.4.1 Risperidone

Risperidone merupakan obat antispikotik atipikal turunan benzisoxazole. Mekanisme kerjanya melalui interaksi antara serotonin dan dopamin pada ke empat jaras dopamin di otak dengan cara memblokade secara bersamaan reseptor dopamine D2 dan reseptor serotonin 5HT2A. Hal ini yang menyebabkan efek samping ekstrapiramidal lebih rendah dan sangat efektif untuk mengatasi gejala positif dan negatif. Serotonin mempunyai peranan penting dalam mempengaruhi dopamine tetapi pengaruhnya berbeda pada tiap jalur dopamin yang ada. Risperidone memiliki afinitas tinggi untuk reseptor 5-HT2a, 5-HT7, D2, D3, alpha1 dan alpha2-adrenergic, dan H1. Antagonis 5HT2A tidak hanya akan menyebabkan berkurangnya blockade terhadap antagonis D2 tetapi juga menyebabkan aktivitas dopamin di jaras mesokortikal sehingga terjadi keseimbangan antara serotonin dan dopamin oleh karena jumlah reseptor 5HT2A lebih banyak dibanding reseptor D2 dalam korteks serebral.

Antipsikotik atipikal akan lebih banyak memblokade dopamin sehingga terhadap reseptor D2 oleh obat ini tetapi jumlah dopamine tetap mencukupi untuk memperbaiki gejala negatif dan kognitif.

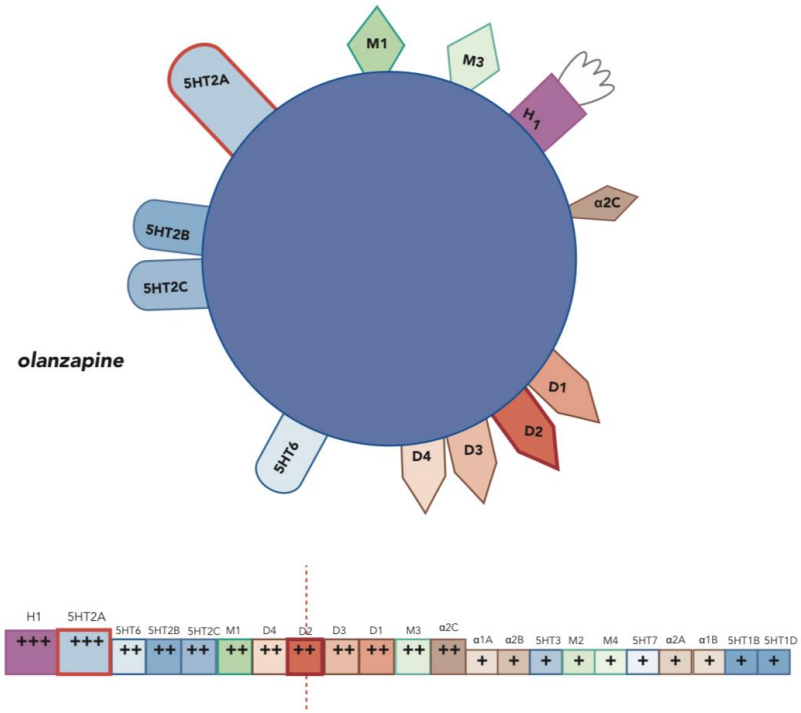
Risperidone bekerja memblok reseptor dopamin D2 dan reseptor 5HT2A, karena obat ini memiliki afinitas yang kuat terhadap reseptor-reseptor dopamin D2 yang serupa dengan haloperidol, dan memiliki afinitas yang kuat dengan reseptor 5HT2A yang serupa dengan clozapin. Obat ini juga bekerja memblokade adrenoseptor alfa 1, reseptor H1, dan tidak memberikan efek terhadap beta adrenoseptor, muskarinik kolinoseptor, atau reseptor peptidergik. Risperidon akan mengalami metabolisme di hati menjadi 9hydroxyrisperisperidone, suatu metabolit dengan aktifitas antipsikotik yang sama kuatnya. Kadar puncak dalam plasma darah untuk risperidon dicapai dalam waktu 1 jam, sedangkan metabolitnya dicapai dalam waktu 3 jam. Waktu paruh gabungan dari risperidone dan metabolitnya rata-rata 20 jam, sehingga cukup efektif jika diberikan dalam dosis tunggal sehari. Dosis optimal untuk pasien skizofrenia berkisar antara 2-6 mg perhari dalam dosis terbagi (Stahl, 2013 ; American Psychiatric Asociation , 2013).



Gambar 2. 3 Risperidone's pharmacological and binding profile (Stahl, 2013)

2.4.2 Olanzapine

Olanzapine yang merupakan turunan thienobenzodiazepine adalah obat antipsikotik atipikal yang memperlihatkan afinitas pada reseptor D1, serotonergik (5HT2, 3, 6), reseptor muskarinik (subtipe 1-5), reseptor adrenergic (alpha 1-2), dan histaminergik (H1). Secara struktur, obat ini menyerupai clozapine namun memiliki sedikit perbedaan dalam hal tempat afinitasnya. Olanzapine mengikat pada beberapa reseptor, memiliki potensi yang kuat pada reseptor histamin H1 dan serotonin 5HT2A. Sifat antagonis dari 5HT2C. Pada olanzapine dapat berkontribusi terhadap kemajuan gejala mood dan kognitif. Kemampuan stimulasi dari reseptor 5HT2c yang dapat menghambat pelepasan dopamin di frontal korteks dan hipokampus adalah mekanisme yang berperan pada kognitif skizofrenia yang sampai saat ini dianggap sebagai penyebab utama pada defisit (Stahl, 2013 ; American Psychiatric Asociation , 2013).



Gambar 2. 4 Olanzapine pharmacological and binding profile (Stahl, 2013)

Obat ini lebih lemah dibanding clozapine sebagai agonis alfa 1 dan alfa 2 adrenergik, dan relatif sedikit berbeda sebagai antagonis reseptor D2, atau 5HT2A Kurang lebih sebanyak 85% olanzapine diabsorpsi dari saluran cerna, dan sekitar 40% dari dosis yang diberikan akan di inaktifasi dalam metabolisme jalur pertama di hati. Kadar puncak dicapai dalam waktu 5 jam, dan waktu paruh rata- rata 30 jam (rentangnya 21-54 jam), sehingga diberikan sebagai dosis tunggal. Dosis awal untuk psikosis adalah 5-10 mg perhari sebagai dosis tunggal. Rentang dosis terapi 5-20 mg perhari.

Meskipun olanzapin memiliki struktur kimia yang berkaitan dengan clozapin dan juga merupakan antagonis pada reseptor serotonin 5HT2A dan dopamin D2, dan M2. olanzapine lebih kuat daripada clozapin.

Olanzapin tampak sama efektifnya dengan haloperidol dalam jangka pendek pengobatan skizofrenia dan lebih baik daripada haloperidol dalam memperbaiki simtom negatif, depresi pada bunuh diri, dan kognitif. Selain itu, dalam studi *premarketing*, olanzapin 10-20 mg/hari dikaitkan dengan perbaikan signifikan pada simtom positif, termasuk waham, halusinasi, dan gangguan pikiran.

Pada penelitian Shafti, S di Iran (2014) yang membandingkan efektivitas risperidon dan olanzapin menjelaskan bahwa olanzapin lebih menguntungkan pada gejala negatif dan efek samping ekstrapiramidal dibandingkan dengan risperidon.

2.5 Instrumen *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) untuk Menilai Gejala Klinis

PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) ialah salah satu instrumen penilaian yang paling penting untuk pasien dengan gangguan jiwa berat/skizofrenia. PANSS pertama kali dibuat oleh Stanley Kay, lewis Opler, dan Abraham Fizsbein di tahun 1987 yang diambil dari dua instumen terdahulu yaitu Brief Psychiatry Rating Scale (BPRS) dan Psychopathology Rating Scale (PRS). Uji reabilitas inter-rater dan test-restest telah dilakukan Kay dan Opler pada tahun 1987 dengan hasil yang tinggi.

PANSS terdiri 30 item penilaian yang masing-masing dibagi dalam sub skala positif, negatif, dan juga psikopatologi secara umum. Adapun skala ini biasanya digunakan oleh dokter yang telah terlatih untuk menilai

beratnya masing-masing item dengan memberikan poin sebesar 1-7 pilihan untuk beratnya gejala. PANSS dapat menunjukkan reliabilitas internal yang tinggi, validitas yang disusun dengan baik, dan sensitivitas yang baik untuk perubahan gejala dalam jangka pendek maupun jangka panjang. PANSS merupakan pengukuran yang sensitif dan spesifik dari manipulasi farmakologik pada gejala-gejala positif dan juga negatif dari skizofrenia. Validitas dari masing-masing sub skala dikonfirmasi dengan eksplorasi dari klasifikasi pasien berdasarkan kelas gejala predominan. Salah satu kekuatan PANSS adalah konsistensinya dalam skoring pasien secara individual sejalan dengan waktu dan juga perjalanan penyakit.

Untuk dapat dipakai terhadap pasien skizofrenia di Indonesia telah dilakukan uji reliabilitas, validitas, sensitivitas oleh A. Kusumawardhani dan tim dari FK-UI pada tahun 1994. Reliabilitas internal diuji dengan rumus koefisien alfa dari Cronbach terhadap 140 pasien skizofrenia. Untuk gejala positif didapat alfa 0,725, untuk gejala negatif 0,838, untuk gejala psikopatologi umum 0,684. Reliabilitas interater oleh tiga orang psikiater untuk masing-masing skala adalah sebagai berikut: 0,923 untuk gejala positif, 0,921 untuk gejala negatif, 0,912 untuk indeks komposit dan 0,838 untuk gejala psikopatologi umum. Reliabilitas test-ratest juga dilakukan dengan hasil 0,604 untuk gejala positif, 0,802 untuk gejala negatif, 0,884 untuk indeks komposit dan 0,565 untuk gejala psikopatologi umum. Hasil terjemahan PANSS ke dalam bahasa Indonesia sesuai dengan PANSS asli dalam bahasa Inggris (Kusumawardhani, 1994).

2.6 Instrumen World Health Organization Quality of Life-BREF

(WHOQOL-BREF) untuk Menilai Kualitas Hidup

Instrumen kualitas hidup WHOQOL-BREF (World Health Organization Quality Of Life-BREF) merupakan penggembangan dari instrumen WHOQOL-100. Kedua instrumen ini dibuat oleh tim dari World Health Organization (WHO). Menurut Sekarwiri (2008) instrumen WHOQOL-BREF adalah alat ukur yang valid (r= 0.89-0.95) dan reliable (R= 0.66- 0.87). Instrumen WHOQOL-BREF ini merupakan rangkuman dari World Health Organization Quality Of Life (WHOQOL) –100 yang terdiri dari 26 pertanyaan. WHOQOL– BREF terdiri dari dua bagian yang berasal dari kualitas hidup secara menyeluruh dan kesehatan secara umum, dan satu bagian yang terdiri dari 24 pertanyaan yang berasal dari WHOQOL – 100 (Koesmanto, 2013). Menurut Raudhah (2012) dalam (Koesmanto, 2013) untuk menilai WHOQOL– BREF, maka ada empat domain yang digabungkan yaitu domain fisik, psikologis, hubungan sosial, dan lingkungan.

Semua pertanyaan berdasarkan pada skala Likert lima poin (1-5) yang fokus pada intensitas, kapasitas, frekuensi dan evaluasi. Skala respon intensitas mengacu kepada tingkatan dimana status atausituasi yang dialami individu. Skala respon kapasitas mengacu pada kapasitas perasaan, situasi atau tingkah laku. Skala respon frekuensi mengacu pada angka, frekuensi, atau kecepatan dari situasi atau tingkah laku. Skala evaluasi mengacu pada taksiran situasi dari situasi, kapasitas atau tingkah laku (Koesmanto, 2013)

Pertanyaan nomor 1 dan 2 pada kuesioner mengkaji tentang kualitas

hidup secara menyeluruh dan kesehatan secara umum. Domain 1 – Fisik terdapat pada pertanyaan nomor 3, 4, 10, 15, 16, 17, dan 18. Domain 2 - Psikologis ada pada pertanyaan nomor 5, 6, 7, 11, 19, dan 26. Domain 3 - Hubungan sosial ada pada pertanyaan nomor 20, 21, dan 22. Domain 4 - Lingkungan ada pada pertanyaan nomor 8, 9, 12, 13, 14, 23, 24, dan 25. Instrumen ini juga terdiri atas pertanyaan positif, kecuali pada tiga pertanyaan yaitu nomor 3,4, dan 26 yang bernilai negatif. Pada penelitian ini skor tiap domain (raw score) ditransformasikan dalam skala 0-100 (Koesmanto, 2013).

Uji validitas dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui apakah kuesioner yang kita gunakan mampu mengukur apa yang hendak kita ukur. Alat ukur ini telah diadaptasi ke berbagai bahasa, termasuk Bahasa Indonesia oleh Dr. Riza Sarasvita dan Dr. Satya Joewana untuk penelitian pada drug user namun belum ada uji psikometrinya (Wardhani, 2006) dalam (Sekarwiri, 2008). Selain itu, alat ukur adaptasi ini juga digunakan oleh Wardhani (2006) dalam (Sekarwiri, 2008) untuk meneliti kualitas hidup pada dewasa muda lajang. Uji validitas ini dilakukan oleh Wardhani (2006) terhadap alat ukur WHOQOL - BREF dan hasilnya adalah bahwa alat ukur WHOQOL – BREF adalah alat ukur yang valid dan reliable dalam mengukur kualitas hidup. Uji validitas yang dilakukan oleh Wardhani (2006) adalah uji validitas item dengan cara menghitung korelasi skor masing – masing item dengan skor dari masing – masing dimensi WHOQOL – BREF. Hasil yang didapat adalah ada hubungan yang signifikan antara skor item dengan skor dimensi (r = 0,409 – 0,850)

sehingga dapat dinyatakan bahwa alat ukur WHOQOL – BREF adalah alat ukur yang valid dalam mengukur kualitas hidup (Sekarwiri, 2008).

Uji reliabilitas ini bertujuan untuk menunjukkan sejauh mana suatu alat pengukur dapat dipercaya atau dapat diandalkan. Hal ini berarti menunjukkan sejauh mana hasil pengukuran itu tetap konsisten atau tetap sama hasilnya apabila dilakukan pengukuran dua kali atau lebih terhadap hal yang sama dengan alat ukur yang sama. Uji reliabilitas juga dilakukan terhadap penelitian yang sama oleh Wardhani (2006). Uji reliabilitas dilakukan menggunakan coefficient Alpha Cronbach dengan bantuan SPSS 11.5, menghasilkan nilai r = 0, 8756 sehingga dapat dikatakan bahwa alat ukur WHOQOL-BREF berbentuk kuesioner yang berisi 26 pertanyaan dari empat dimensi dari kualitas hidup adalah alat ukur yang reliable dalam mengukur kualita hidup (Sekarwiri, 2008).

2.7 Pemberian Antipsikotik terhadap Serum IL-2, Gejala Klinis, dan Kualitas Hidup

Antipsikotik atipikal menjadi obat standar untuk pengobatan skizofrenia karena obat tersebut kurang efek samping dan lebih efektif untuk gejala positif dan negatif pada pasien skizofrenia. Beberapa laporan telah menyarankan kemungkinan antipsikotik atipikal memiliki sifat farmakologi yang bisa menghasilkan neurotropik, neurogenetik. Khusus atipikal antipsikotik seperti olanzapin dan risperidon telah dilaporkan mampu menurunkan gejala skizofrenia selama dilakukan studi ini, penurunan kadar serum sitokin seperti IL-2, IL-6 dan TNF-α. Miyaoka *et al*., menggunakan skala sindrom positif dan negatif, menunjukkan

signifikan secara statistik dan perbaikan klinis yang kuat dengan antiinflamasi sebagai terapi tambahan antipsikotik untuk skizofrenia.

Dengan demikian bahwa antipsikotik mungkin memiliki efek anti-inflamasi pada pengaktifan mikroglia. Dalam studi menunjukkan bahwa peradangan saraf, immunogenetik, gangguan neurodegeneratif, infeksi, genetik pada studi DNA pada pasien skizofrenia konsentrasi serum IL-2 meningkat (Monji, *et al* 2009). Hal ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan di Makassar oleh Tanra, AJ (2021) didapatkan adanya peningkatan kadar IL-2 pada pasien skizofrenia dibandingkan kontrol sehat yaitu 4,26 ng/ml sedangkan pada pasien skizofrenia kelompok haloperidol 11,01 ng/ml dan 11,29 ng/ml pada kelompok risperidone.

Olanzapine dan risperidone keduanya adalah antipsikotik generasi kedua. Risperidone pada dasarnya adalah antagonis reseptor dopamin-2 (D2) dan serotonin-2 (5-HT2). Selain antagonisme reseptor 5-HT2A/2C, 5-HT3, dan 5-HT6 yang kuat, olanzapine lebih lanjut menunjukkan afinitas untuk dopamin D1, D2, D3, dan D4 reseptor dan situs pengikatan adrenergik, histaminergik dan muskarinik selektif. (Citrome *et al*,2019; Kumar A *et al* ,2016). Hal ini sejalan dengan *clinical study* yang dilakukan Shafti S di Iran (2014) dijelaskan bahwa olanzapine lebih unggul pada perbaikan gejala negatif dan efek samping ekstrapiramidal *syndrome,* hal ini sejalan dengan penelitian Kumar S (2016) di India yang menjelaskan gejala negatif terkait erat dengan gangguan fungsional dan menguntungkan dalam memperpendek disfungsi *socio-occupational* sehingga tidak menambah pengannguran, sehingga olanzapine dikatakan lebih menguntungkan dibandingkan risperidone.

Marder et al. (2017) menemukan bahwa olanzapine efektif jika diberikan dalam dosis 10-20 mg/hari pada fase akut skizofrenia meskipun dosis yang lebih tinggi hingga 60 mg/hari dilaporkan digunakan untuk orang dengan skizofrenia yang resisten terhadap pengobatan, Juga, pemberian olanzapine di malam hari dapat meningkatkan toleransi sedasi umum dalam pengobatan dini. Di sisi lain, risperidone memiliki dosis target 3-6 mg dalam sehari. Risperidone dengan dosis 6 mg sama efektifnya dengan dosis yang lebih tinggi, tetapi risperidone pada dosis sedang (4-6 mg/hari) menunjukkan risiko gejala ekstrapiramidal (EPS) yang lebih rendah daripada antipsikotik generasi pertama. Berdasarkan uraian di atas, telah ditentukan bahwa dosis olanzapine yang diberikan adalah 20 mg/hari dan dosis risperidone yang diberikan adalah 6 mg/hari karena dosis ini akan ditoleransi dengan baik tanpa efek samping. Hal ini sesuai pada peneitian yang dilakukan Lestari, et al (2018) di Medan bahwa dengan dosis risperidone 6 mg/hari dan olanzapine 20 mg.hari,Olanzapine memberikan perbaikan yang lebih baik pada gejala positif dan negatif berdasarkan skor PANSS.

Review yang dilakukan oleh Citrome *et al* (2019*)* menjelaskan bahwa olanzapine dapat efektif pada pengobatan skizofrenia jangka panjang karena dapat mempertahankan remisi, meningkatkan funsi dan kualitas hidup pasien serta kepatuhan pasien terhadap pengobatan.