

TESIS

PERBANDINGAN ANTARA EFEK TERAPI RISPERIDON DENGAN OLANZAPINE TERHADAP KADAR LEPTIN, BERAT BADAN DAN PERBAIKAN GEJALA KLINIS PADA PASIEN SKIZOFRENIA

Disusun dan Diajukan oleh

dr. Frinidya

C065202003



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

**PERBANDINGAN ANTARA EFEK TERAPI
RISPERIDON DENGAN OLANZAPINE TERHADAP KADAR LEPTIN, BERAT
BADAN DAN PERBAIKAN GEJALA KLINIS PADA PASIEN SKIZOFRENIA**

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

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

Disusun dan Diajukan oleh

FRINIDYA

Kepada

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

LEMBAR PENGESAHAN (TESIS)

**PERBANDINGAN ANTARA EFEK TERAPI RISPERIDON DENGAN
OLANZAPINE TERHADAP KADAR LEPTIN, BERAT BADAN DAN
PERBAIKAN GEJALA KLINIS PADA PASIEN SKIZOFRENIA**

***COMPARISON BETWEEN THE EFFECTS OF RISPERIDONE
THERAPY WITH OLANZAPINE ON LEPTIN LEVELS, BODY WEIGHT
AND IMPROVEMENT OF CLINICAL SYMPTOMS SCORE IN
SCHIZOPHRENIA PATIENTS***

Disusun dan Diajukan oleh:

FRINIDYA

Nomor Induk : C065202003

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

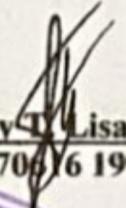
Pada Tanggal 30 Agustus 2024

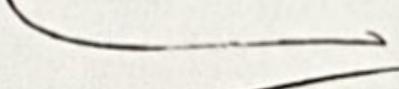
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping


Dr. Sonny Lisal, dr., Sp.KJ
NIP. 19670616 199503 1 001


Hawaidah, dr., Sp.KJ (K)
NIP. 19570718 198801 2 001

Ketua Program Studi

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


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


Prof. DR. H. Haerani Rasyid, M.Kes., Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Frinidya

NIM : C065202003

Program Studi : Ilmu Kedokteran Jiwa

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis yang saya susun yang berjudul: **"Perbandingan Antara Efek Terapi Risperidon Dengan Olanzapine Terhadap Kadar Leptin, Berat Badan Dan Perbaikan Gejala Klinis 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, 30 Agustus 2024

Yang menyatakan,



Frinidya

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kita panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas limpahan nikmat, berkah, dan rahmat-Nya sehingga dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“Perbandingan Antara Efek Terapi Risperidon Dengan Olanzapine Terhadap Kadar Leptin, Berat Badan Dan Perbaikan Gejala Klinis 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 penulis menghadapi beberapa kendala, hambatan, tantangan, serta kesulitan namun karena adanya bimbingan dan dukungan dari berbagai pihak sehingga akhirnya tesis ini dapat terselesaikan dengan baik.

Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada :

1. Rektor Universitas Hasanuddin, **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc, Ph.D** yang telah berkenan menerima penulis sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta jajarannya, **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-K.GH, Sp.GK, FINASIM** atas pelayanan dan bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama mengikuti program pendidikan.

3. Kepala Pusat Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, **Dr. dr. Andi Muhammad Takdir Musba, Sp.An-KMN** atas pelayanan dan bantuan yang telah diberikan kepada penulis selamamengikuti program pendidikan.
4. Ketua Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sekaligus pembimbing utama tesis saya, **Dr. dr. Sonny T Lisal, Sp.KJ** atas masukan, arahan, bantuan, perhatian, bimbingan, dan dorongan motivasinya yang tak kenal lelah selama proses pendidikan dan penyusunan tesis ini. Dan kepada Sekretaris Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin **dr. A. Suheyra Syauki, M.Kes, Sp.KJ** atas arahan dan bimbingannya selama proses pendidikan.
5. Ketua Program Studi Spesialis Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, **Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ** dan Sekretaris Program Studi Spesialis Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, sekaligus penguji internal tesis saya, **dr. Erlyn Limoa, Sp.KJ, Ph.D** atas koreksi, saran dan telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga memberikan bimbingan kepada penulis dalam proses penyusunan tesis ini.
6. **dr. Hawaidah, Sp.KJ(K)**, sebagai pendamping pembimbing, **Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM**, 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. Uleg Bahrun, Sp.PK (K), Ph.D** sebagai Penguji, atas koreksi, saran dan yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga memberikan bimbingan kepada penulis dalam proses penyusunan tesis ini.

7. Guru besar di Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa, **Prof. dr. Andi Jayalangkara Tanra, Ph.D, Sp.KJ(K)**, serta seluruh supervisor, staf dosen dan staf administrasi Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa FK-UNHAS yang tak kenal lelah memberikan nasihat, arahan, dorongan, dan motivasi kepada penulis selama pendidikan.
8. Kedua orang tua penulis ayahanda **Firman Herman, S.Sos** dan ibunda **Nurwahidah, SH** atas kasih sayang, nasihat, dukungan, dan terutama doa tak kenal lelah yang senantiasa diberikan sehingga bisa melewati masa pendidikan ini. Suami tercinta **dr. Takwin Dainur, Sp.PD** dan ananda tersayang **Ghaitsa Kalila Takwin** atas pengertian, semangat, dan doa yang selalu diberikan.
9. Teman-teman seangkatan, **dr. Nevi Sulvita Karsa, dr. Muh Gatra Pratama, dr. Firdaus dan dr. Arvita** yang bersama-sama selama pendidikan, dalam keadaan suka maupun duka, dengan rasa persaudaraan saling membantu dan saling memberikan semangat selama masa pendidikan.
10. Para senior terutama **dr. Muhammad Alim Jaya, MARS, Ph.D., Sp.KJ** dan **dr. Muhammad Wirasto Ismail, Sp.KJ** atas kerjasama, semangat dan masukan dalam penyusunan penelitian ini.
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, sehingga penulis memohon maaf apabila terdapat hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini, dan kritik serta saran yang membangun sangat diharapkan demi perbaikan lebih lanjut.

Makassar, 30 Agustus 2024

Frinidya

ABSTRAK

Perbandingan Antara Efek Terapi Risperidone Dengan Olanzapine Terhadap Kadar Leptin, Berat Badan Dan Perbaikan Gejala Klinis Pada Pasien Skizofrenia

Frinidya¹, Sonny Teddy Lisal², Hawaidah², Alfian Zainuddin³

Latar belakang:

Skizofrenia merupakan suatu gangguan dengan gejala klinis berupa gejala positif, gejala negatif dan disorganisasi. Saat ini *second generation antipsychotic* (SGA) banyak digunakan sebagai pengobatan lini pertama untuk Skizofrenia. Namun, SGA memiliki beberapa efek samping, salah satunya peningkatan berat badan. Leptin adalah hormon turunan adiposit, dipertimbangkan sebagai salah satu sinyal perifer rasa lapar yang mempengaruhi asupan makanan dan berat badan. Menilai dan mengelola efek samping merupakan bagian penting dari pengobatan karena menjadi salah satu faktor penyebab kepatuhan pengobatan yang tidak optimal dan tingginya tingkat penghentian pengobatan, sehingga mengarah ke kemungkinan kekambuhan gejala dan hasil jangka panjang yang buruk. Risperidone dan Olanzapine merupakan SGA yang paling banyak di gunakan untuk pasien Skizofrenia, khususnya di RSKD Dadi Prov Sulawesi Selatan. Adanya penemuan bermakna dalam penelitian ini dapat memberikan informasi mengenai terapi mana yang paling mempengaruhi kadar leptin dan berat badan, dan terapi mana yang lebih baik dalam memperbaiki gejala klinis.

Tujuan:

Untuk mengetahui perbandingan antara efek terapi Risperidone dengan Olanzapine terhadap kadar leptin, berat badan dan gejala klinis pada pasien Skizofrenia.

Metode:

Penelitian eksperimental dengan mengukur pra dan post test dengan pemilihan kelompok acak pada pasien Skizofrenia yang dirawat inap di RSKD Dadi Prov. Sulawesi Selatan. Jumlah subjek 40, yang dibagi dalam kelompok Risperidone 20 subjek dan kelompok Olanzapine 20 subjek. Pada subjek kemudian dilakukan pengukuran berat badan, pemeriksaan kadar leptin serum dan dilakukan penilaian skor PANSS pada awal penelitian (baseline) dan pada pekan ke-6. Dilakukan uji *chi-square*, T-berpasangan, wilcoxon, mann-withney dan uji korelasi spearman untuk melihat kebermaknaan.

Hasil:

1. Terdapat penurunan kadar leptin pada subjek kelompok Risperidone maupun Olanzapine, namun kelompok Olanzapine lebih menurun dan bermakna signifikan secara statistik ($p=0,025$), sedangkan penurunan pada kelompok Risperidone tidak bermakna secara statistik.

2. Terdapat perubahan berat badan pada kedua kelompok subjek. Pada kelompok Olanzapine terjadi peningkatan berat badan, dan kelompok Risperidone terjadi penurunan berat badan. Namun perubahan berat badan pada kedua kelompok tidak bermakna secara statistik
3. Terdapat perbaikan gejala klinis pada kelompok Risperidone dan Olanzapine, namun perbandingan penurunan skor PANSS pada kedua kelompok tidak bermakna secara statistik.

Kelemahan Studi : Porsi makan dan kegiatan yang di lakukan oleh subjek selama di rawat di Rumah Sakit relatif sama, sehingga bias untuk menilai kenaikan berat badan akibat peningkatan nafsu makan.

Kesimpulan: Risperidone dan Olanzapine mempunyai efek yang sama baiknya dalam memperbaiki gejala klinis pasien Skizofrenia. Olanzapine lebih besar menimbulkan efek peningkatan berat badan dan penurunan kadar leptin.

Kata kunci: Skizofrenia, Gejala Klinis, Berat Badan, Leptin, Olanzapine, Risperidone

DAFTAR ISI

BAB I	PENDAHULUAN	1
1.1	Latar Belakang	1
1.2	Rumusan Masalah	4
1.3	Tujuan Penelitian	4
1.3.1	Tujuan Umum.....	4
1.3.2	Tujuan Khusus	4
1.4	Hipotesis Penelitian.....	6
1.5.1	Manfaat Praktis	6
1.5.2	Manfaat Teoritis	6
BAB II	TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1	Skizofrenia	7
2.1.1	Definisi	7
2.1.2	Epidemiologi.....	7
2.1.3	Etiologi	8
2.1.3.1	Faktor Genetik.....	8
2.1.3.2	Faktor Biokimia.....	9
2.1.3.2.1	Hipotesis Dopaminergik.....	9
2.1.3.2.2	Hipotesis Serotonergik.....	13
2.1.3.2.3	Hipotesis GABAergic	15
2.1.3.2.4	Hipotesis Glutamatergik.....	16
2.1.4	Gejala Klinis dan Diagnosis Skizofrenia.....	21
2.1.5	Penatalaksanaan Skizofrenia.....	28
2.2	Risperidone	32
2.3	Olanzapine.....	34
2.4	Ekuivalensi dosis risperidone dan olanzapin.....	35
2.5	Leptin	366
2.6	Leptin Dan Gangguan Mental	38
2.7	Skala Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).....	41
BAB III	KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP	44
3.1	Kerangka Teori.....	44
3.2	Kerangka Konsep.....	45
BAB IV	METODE PENELITIAN	46
4.1	Desain Penelitian	46
4.2	Waktu dan Tempat Penelitian	46
4.3	Populasi Dan Sampel Penelitian	46
4.3.1	Populasi Penelitian.....	46
4.3.2	Sampel Penelitian	46
4.3.3	Perkiraan Besar Sampel	47
4.3.4	Cara Pengambilan Sampel	48
4.3.5	Kriteria Seleksi	48

4.4	Jenis Data dan Instrumen Penelitian.....	49
4.5	Manajemen Penelitian.....	49
4.5.1	Pengumpulan Data	49
4.5.2	Teknik Pengolahan Data	50
4.5.3	Penyajian Data	50
4.6	Etik Penelitian	50
4.7	Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	51
4.8	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	52
4.8.1	Definisi Operasional	52
4.8.2	Kriteria Objektif.....	53
4.9	Alur Penelitian	54
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN.....		55
5.1	HASIL PENELITIAN.....	55
5.1.1	Karakteristik Sosiodemografi.....	55
5.1.2	Perbandingan Kadar Leptin Serum	57
5.1.3	Perbandingan Selisih Kadar Leptin Serum.....	59
5.1.4	Perbandingan Skor PANSS	59
5.1.6	Perbandingan Perubahan Berat Badan.....	62
5.2	PEMBAHASAN.....	64
5.2.1	Perbandingan Kadar Leptin Serum dan Berat Badan Pasien Skizofrenia yang Mendapat Terapi Risperidone dengan Olanzapine	66
5.2.2	Perbandingan Gejala Klinis (Skor PANSS) Pasien Skizofrenia yang Mendapat Terapi Risperidone dengan Olanzapine	70
5.3	Kelemahan Studi	72
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....		73
6.1	KESIMPULAN	73
6.2	SARAN.....	73
DAFTAR PUSTAKA.....		75
LAMPIRAN.....		81

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1	Karakteristik subjek penelitian	56
Tabel 5.2	Perbandingan kadar leptin serum Baseline dan Pekan 6 pada kelompok Skizofrenia dengan terapi Risperidone dan kelompok Skizofreniadengan terapi Olanzapine.....	57
Tabel 5.3	Perbandingan selisih kadar leptin pada kelompok Skizofrenia dengan terapi Risperidone dan kelompok Skizofrenia dengan terapi Olanzapine e	59
Tabel 5.4	Perbandingan Skor PANSS pada kelompok Skizofrenia dengan terapi Olanzapine dan kelompok Skizofrenia dengan terapi Risperidone	60
Tabel 5.5	Perbandingan Berat Baseline dan Pekan 6 pada kelompok Skizofrenia dengan terapi Risperidone dan kelompok Skizofrenia dengan terapi Olanzapine	60
Tabel 5.6	Perbandingan selisih berat badan pada kelompok Skizofrenia dengan terapi Risperidone dan kelompok Skizofrenia dengan terapi Olanzapine	63

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 NMDA Receptor Hypofunction and positive symptoms of schizophrenia	18
Gambar 2.2 NMDA Receptor Hypofunction and Negative symptoms of schizophrenia.....	21
Gambar 3.1 Kerangka Teori	44
Gambar 3.2 Kerangka Konsep	45
Gambar 4.1 Alur Penelitian.....	54
Grafik 5,1 Perbandingan kadar leptin pada kelompok Skizofrenia dengan terapi Risperidone dan kelompok Skizofrenia dengan terapi Olanzapine.....	58
Grafik 5.2 Perbandingan Skor PANSS pada kelompok Skizofrenia dengan terapi Risperidone dan kelompok Skizofrenia dengan terapi Olanzapine pada pekan awal sampai pekan ke 6.....	61
Grafik 5.3 Perbandingan Berat Badan pada kelompok Skizofrenia dengan terapi Risperidone dan kelompok Skizofrenia dengan terapi Olanzapine.....	62

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

World Health Organization (WHO, 2022) melaporkan sekitar 24 juta orang, atau satu dari 300 orang (0,32%) di seluruh dunia menderita Skizofrenia. Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018, kasus gangguan jiwa meningkat di Indonesia. Pertumbuhan ini tercermin dari meningkatnya prevalensi Orang Dengan Gangguan Jiwa (ODGJ) di Indonesia. Jumlahnya naik menjadi tujuh per 1000 rumah tangga. Artinya, untuk setiap 1000 rumah tangga terdapat 7 rumah tangga dengan ODGJ, sehingga jumlahnya diperkirakan sekitar 450.000 ODGJ (Indrayani dan Wahyudi., 2019). Data dinas kesehatan Sulawesi Selatan, menunjukkan jumlah pasien gangguan jiwa di fasilitas kesehatan di Sulawesi Selatan pada tahun 2016 sebanyak 25.550 pasien, dengan jumlah pasien tertinggi di Kota Makassar sebanyak 6.090 pasien (23,8%) dan terendah di Kabupaten Selayar sebanyak 87 pasien (0,3%) (Dinas Kesehatan Sulsel, 2017).

Skizofrenia adalah gangguan psikotik fungsional yang ditandai dengan delusi, halusinasi, serta pemikiran, persepsi dan perilaku yang tidak normal (Manassa Hany et al., 2022). Antipsikotik adalah pengobatan lini pertama untuk Skizofrenia. Namun, antipsikotik memiliki efek samping yang signifikan. Menilai dan mengelola efek samping ini merupakan bagian penting dari pengobatan (Scoot et al., 2022).

Antipsikotik generasi kedua dikenal sebagai antipsikotik atipikal, cenderung mengurangi risiko gejala ekstrapiramidal dan *tardive dyskinesia* dibandingkan dengan antipsikotik generasi pertama (Jibson et al., 2022). *Second Generation Antipsychotic* (SGA) seperti Olanzapine, Risperidone, Quetiapine dan Ziprasidone efektif dalam menangani baik gejala positif maupun gejala negatif Skizofrenia (Kelleher et al., 2002). Antipsikotik atipikal mempunyai banyak efek samping seperti penambahan berat badan, peningkatan kadar prolaktin, gangguan sistem kardiovaskular, perpanjangan QT interval dan perubahan profil lipid (meningkat), yaitu kadar trigliserida dan kolesterol (Patel et al., 2014). Penambahan berat badan yang disebabkan oleh antipsikotik generasi kedua dapat menjadi salah satu faktor penyebab kepatuhan pengobatan yang tidak optimal dan tingginya tingkat penghentian pengobatan, sehingga mengarah ke kemungkinan kekambuhan gejala dan hasil jangka panjang yang buruk (Spretus et al., 2018).

Banyak penelitian menunjukkan bahwa kadar leptin meningkat setelah pemberian antipsikotik pasien dengan Skizofrenia (Fitzgerald et al., 2003; Atmaca et al., 2003; Zhang et al., 2004; Maayan dan Vakhrusheva, 2010). Penelitian Sentessi et al. (2008), meringkas 27 studi prospektif dan *cross-sectional* yang telah meneliti dampak pengobatan akut maupun kronis dengan antipsikotik, melaporkan bahwa pengobatan dengan antipsikotik meningkatkan kadar leptin yang berkorelasi dengan penambahan berat badan. Diamati bahwa kadar leptin pagi puasa pasien

Skizofrenia meningkat pesat dalam 2 minggu pertama setelah pengobatan antipsikotik atipikal.

Leptin adalah hormon turunan adiposit, salah satu sinyal perifer utama yang mempengaruhi asupan makanan dan berat badan (Prolo et al., 1998). Setelah leptin dilepaskan oleh jaringan adiposa ke dalam aliran darah, leptin melewati sawar darah otak dan berikatan dengan hipotalamus reseptor leptin di nukleus arkuata, memberi informasi tentang status simpanan energi tubuh (Sahu., 2003). Peningkatan leptin terus-menerus mungkin mencerminkan hilangnya kontrol penghambatan normal leptin pada massa tubuh pada pasien dengan Skizofrenia (Zhang et al., 2004). Selain itu, leptin juga dilaporkan memodulasi aktivitas neuron mesolimbik dopaminergik di area ventral tegmental (VTA), yang berimplikasi pada gejala klinis Skizofrenia (DiLeone, 2009).

Kadar leptin yang lebih tinggi dikaitkan dengan gejala positif Skizofrenia yang kurang parah (Takayanagi, 2013), dan diusulkan untuk menjadi prediktor objektif yang berguna untuk perbaikan klinis (Kraus et al., 1999; Venkatasubramania et al., 2010). Berbeda dengan penelitian Nurjono et al. (2014) yang membandingkan kadar leptin serum pasien Skizofrenia dengan individu tanpa riwayat penyakit psikiatri, menemukan tidak ada perbedaan yang signifikan dalam tingkat leptin serum antara kedua kelompok tersebut, tetapi terdapat korelasi positif antara peningkatan kadar leptin dan gejala positif.

Penelitian mengenai perbandingan pengaruh pemberian Risperidone dan Olanzapine terhadap kadar leptin dan hubungannya

dengan gejala klinis pasien Skizofrenia belum pernah dilakukan di Indonesia sebelumnya, khususnya di Sulawesi Selatan. Risperidone dan Olanzapine sendiri merupakan antipsikotik generasi kedua yang paling banyak di gunakan untuk pasien Skizofrenia. Adanya penemuan bermakna dalam penelitian ini dapat memberikan informasi mengenai terapi mana yang paling mempengaruhi kadar leptin dan berat badan, dan terapi mana yang lebih baik dalam memperbaiki gejala klinis yang dinilai dengan skor PANSS pada pasien Skizofrenia. Berdasarkan pemaparan diatas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian ini.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah tersebut, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah: “Bagaimana Perbandingan Antara Efek Terapi Risperidone Dengan Olanzapine Terhadap Kadar Leptin, Berat Badan Dan Perbaikan Gejala Klinis Pada Pasien Skizofrenia”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dalam penelitian ini adalah untuk mengetahui perbandingan antara efek terapi Risperidone dengan Olanzapine terhadap kadar leptin serum, berat badan dan gejala klinis pada pasien Skizofrenia.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dalam penelitian ini adalah :

- a. Mengukur kadar leptin pada pasien Skizofrenia kelompok Risperidone dan Olanzapine pada awal rawat inap (baseline).
- b. Mengukur kadar leptin pada pasien Skizofrenia kelompok Risperidone dan Olanzapine pada pekan ke-6.
- c. Mengukur berat badan pada pasien Skizofrenia Kelompok Risperidone dan Olanzapine pada awal rawat inap (baseline).
- d. Mengukur berat badan pada pasien Skizofrenia kelompok Risperidone dan Olanzapine pada pekan ke-6.
- e. Menilai skor PANSS pasien Skizofrenia kelompok Risperidone dan Olanzapine pada awal rawat inap, pekan ke-3 dan pekan ke-6.
- f. Membandingkan nilai kadar leptin pada pasien Skizofrenia kelompok Risperidone dengan Olanzapine pada awal rawat inap dan pekan ke-6.
- g. Membandingkan berat badan pada pasien Skizofrenia kelompok Risperidone dengan Olanzapine pada awal rawat inap dan pekan ke-6.
- h. Membandingkan skor PANSS pasien Skizofrenia kelompok Risperidone dengan Olanzapine pada awal rawat inap, pekan ke-3 dan pekan ke-6.

1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis pada penelitian ini adalah :

1. Terdapat perbedaan kadar leptin pada pasien Skizofrenia, yang mendapat terapi Olanzapine lebih rendah dibandingkan dengan yang mendapat terapi Risperidone.

2. Terdapat perubahan berat badan pada pasien Skizofrenia, yang mendapat terapi Olanzapine lebih meningkat dibandingkan dengan yang mendapat terapi Risperidone.
3. Terdapat perubahan gejala klinis pada pasien Skizofrenia yang mendapat terapi Risperidone maupun Olanzapine

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Praktis

Manfaat praktis penelitian ini adalah sebagai bahan acuan bagi para psikiater untuk penatalaksanaan pasien Skizofrenia.

1.5.2 Manfaat Teoritis

Manfaat teoritis penelitian ini adalah :

- a. Menambah pengetahuan dan pemahaman mengenai perbandingan Risperidone dengan Olanzapine terhadap kadar leptin, berat badan dan gejala klinis pada pasien Skizofrenia
- b. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah dan dapat digunakan sebagai dasar penilaian lebih lanjut mengenai perbandingan Risperidone dengan Olanzapine terhadap kadar leptin serta hubungannya dengan gejala klinis pasien Skizofrenia.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Skizofrenia

2.1.1 Definisi

Skizofrenia berasal dari kata Yunani "schizo" (membelah) dan "phren" (pikiran), istilah ini pertama kali diciptakan pada tahun 1908 oleh Eugen Bleuler. Skizofrenia adalah suatu gangguan psikotik dengan penyebab yang belum diketahui yang ditandai dengan gangguan pikiran, *mood*, dan tingkah laku. Gangguan pikiran ditunjukkan dengan penyimpangan dalam menilai realitas, kadang-kadang disertai waham dan halusinasi, disertai dengan kumpulan pikiran yang terpisah-pisah yang mengakibatkan gangguan dalam bicara. Gangguan tingkah laku ditandai dengan penarikan diri atau aktivitas yang aneh. Ini semua dikarakteristikan sebagai simtom positif dan negatif. Meskipun bukan merupakan suatu gangguan kognitif, Skizofrenia sering menyebabkan kerusakan fungsi kognitif, misalnya berpikir konkrit, gangguan dalam memproses informasi (Kaplan & Sadock.,2015; Stahl.,2013).

2.1.2 Epidemiologi

Skizofrenia menyerang kurang dari 1 % populasi dunia. Skizofrenia yang mengenai kurang lebih 1 % dari populasi, biasanya dimulai sebelum usia 25 tahun, bertahan sepanjang kehidupan dan mempengaruhi orang dari seluruh kelas sosial. Baik penderita maupun keluarganya mengalami permasalahan sosial dari masyarakat akibat

ketidaktahuan yang besar mengenai penyakit tersebut. (Kaplan & Sadock.,2015)

Di Amerika Serikat, prevalensi Skizofrenia seumur hidup dilaporkan sekitar 1%, ini berarti 1 dari 100 orang akan menderita Skizofrenia selama kehidupannya. Onset awal yang paling sering pada penyakit ini adalah usia 15-30 tahun, dan merupakan penyakit kronis yang mengakibatkan gangguan pada pasien dan keluarga mereka, serta memberikan dampak besar pada sosial dan ekonominya. Prevalensi Skizofrenia antara laki-laki dan perempuan sama, namun berbeda dalam timbulnya serangan pertama. Puncak serangan pada laki-laki antara usia 10-25 tahun dan 25-35 tahun pada perempuan. Dari 90% pasien yang mendapat pengobatan Skizofrenia berusia antara 15-55 tahun. Secara umum, perempuan dengan Skizofrenia mempunyai hasil (*outcome*) yang lebih baik dibanding laki-laki (Wallace & Bertrand.,2015).

2.1.3 Etiologi

2.1.3.1 Faktor Genetik

Terdapat kontribusi genetik sebagian dan mungkin semua bentuk Skizofrenia dan proporsi yang tinggi dari varians kecenderungan untuk Skizofrenia adalah pengaruh faktor genetik, misalnya, Skizofrenia dan gangguan yang berkaitan dengan Skizofrenia seperti skizotipal, Skizofrenia dan gangguan kepribadian paranoid yang mana hal tersebut muncul pada nilai hubungan yang meningkat diantara kerabat biologis pasien Skizofrenia (Kaplan & Sadock.,2015).

2.1.3.2 Faktor Biokimia

2.1.3.2.1 Hipotesis Dopaminergik

- a) Jalur *mesolimbic dopamine* dan gejala positif Skizofrenia.

Jalur *mesolimbic dopamine* dari badan sel dopaminergik di *ventral tegmental area* dari batang otak ke terminal akson di salah satu daerah limbik otak, yaitu *nucleus accumbens* di *ventral striatum*. Jalur ini diperkirakan memiliki peran penting dalam beberapa perilaku emosional, termasuk gejala positif psikosis, seperti delusi dan halusinasi. Jalur Dopamin mesolimbik juga penting untuk motivasi, kesenangan, dan *reward*. Selama lebih dari 40 tahun, telah diamati bahwa penyakit atau obat-obatan yang meningkatkan dopamin akan meningkatkan atau menghasilkan gejala psikotik positif, sedangkan obat yang menurunkan dopamin akan menurunkan atau menghentikan gejala positif. Semua obat antipsikotik yang dikenal mampu mengobati gejala positif psikotik sebagai pemblokir reseptor dopamin D2. Observasi ini telah dirumuskan menjadi teori psikosis kadang-kadang disebut sebagai "hipotesis dopamin Skizofrenia" (Stahl.,2013).

- b) Jalur *mesocortical dopamine* dan gejala kognitif, negatif dan afektif Skizofrenia.

Jalur lain juga timbul dari badan sel di *ventral tegmental area*, tapi memproyeksikan ke daerah-daerah dari *prefrontal cortex*, yang dikenal sebagai jalur *mesocortical dopamine*. Cabang jalur ini sampai ke dalam *prefrontal cortex dorsolateral* yang diduga untuk

mengatur fungsi kognisi dan eksekutif, sedangkan cabang jalur ini menjadi bagian *ventromedial prefrontal cortex* yang diduga mengatur emosi dan afek. Peran yang tepat dari jalur *mesocortical dopamine* dalam mediasi gejala Skizofrenia masih menjadi bahan perdebatan, tetapi banyak peneliti percaya bahwa kognitif dan beberapa gejala negatif Skizofrenia mungkin karena defisit aktivitas dopamin dalam proyeksi *mesocortical* ke *dorsolateral prefrontal cortex*, sedangkan afektif dan gejala negatif lainnya dari Skizofrenia mungkin karena defisit aktivitas dopamin dalam proyeksi *mesocortical* ke *ventromedial prefrontal cortex*. Keadaan defisit perilaku dikemukakan oleh gejala negatif tentu menyiratkan *underactivity* atau kurang berfungsinya proyeksi *mesocortical dopamine* yang mungkin merupakan konsekuensi dari kelainan perkembangan saraf pada sistem glutamat NMDA (*N-methyl-D-aspartat*) (Stahl.,2013).

c) Jalur *mesolimbic dopamine*, *reward* dan gejala negatif

Ketika seorang pasien dengan Skizofrenia kehilangan motivasi dan minat, dan memiliki anhedonia dan kurangnya kesenangan, gejala tersebut juga dapat mengimplikasikan kekurangan fungsi dari jalur *mesolimbic dopamine*, bukan hanya kekurangan fungsi dari jalur *mesocortical dopamine*. Ide ini didukung oleh pengamatan bahwa mengobati pasien dengan antipsikotik, khususnya antipsikotik konvensional, dapat menghasilkan memburuknya gejala negatif dan keadaan "neuroleptik" yang

terlihat sangat banyak seperti gejala negatif Skizofrenia. Sejak *prefrontal cortex* tidak memiliki kepadatan tinggi dari reseptor D2, ini berimplikasi mungkin fungsi berkurang dalam sistem *mesolimbic dopamine* menyebabkan mekanisme *reward* yang tidak memadai, diperlihatkan sebagai perilaku seperti anhedonia dan penyalahgunaan obat, serta gejala negatif, diperlihatkan sebagai kurangnya penghargaan interaksi sosial, dan kurangnya motivasi umum dan ketertarikan. (Stahl.,2013).

d) Jalur *nigrostriatal dopamine*

Jalur dopamin yang lain dalam otak adalah jalur *nigrostriatal dopamine*, merupakan pembangunan dari badan sel dopaminergik di substantia nigra batang otak melalui *axons terminating* di basal ganglia atau striatum. Jalur *nigrostriatal dopamine* adalah bagian dari sistem saraf ekstrapiramidal, dan mengontrol gerakan motorik. Kekurangan dopamin dalam jalur ini merupakan penyebab gangguan gerak termasuk penyakit Parkinson, ditandai dengan kekakuan, akinesia/bradikinesia (yaitu, kurang gerak atau perlambatan gerakan), dan tremor. Kekurangan dopamin dalam basal ganglia juga dapat menghasilkan akatisia (sejenis gelisah), dan *dystonia* (memutar gerakan terutama dari wajah dan leher). Gangguan gerakan ini dapat direplikasi oleh obat yang menghalangi reseptor D2 di jalur ini. Hiperaktifitas dopamin di jalur nigrostriatal diduga mendasari berbagai gangguan gerakan *hyperkinetic* seperti *chorea*, diskinesia, dan *tics* (Stahl.,2013).

e) Jalur *tuberoinfundibular dopamine*.

Neuron dopamin yang diproyeksikan dari hipotalamus ke hipofisis anterior adalah bagian dari jalur *tuberoinfundibular dopamine*. Biasanya, neuron ini aktif dan menghambat pelepasan prolaktin. Peningkatan kadar prolaktin adalah berkaitan dengan galaktorea (sekresi payudara), amenore (hilangnya ovulasi dan menstruasi), dan mungkin masalah lain seperti disfungsi seksual. Masalah tersebut dapat terjadi setelah pengobatan dengan banyak obat antipsikotik yang menghambat reseptor D2. Pada Skizofrenia yang tidak diobati, fungsi dari jalur tuberoinfundibular mungkin relatif terjaga (Stahl.,2013).

f) Jalur *thalamic dopamine*.

Baru-baru ini, sebuah jalur dopamin yang menginervasi *thalamus* pada primata telah dijelaskan. Hal ini muncul dari beberapa situs, termasuk *periaqueductal gray matter*, yang *ventral mesencephalon*, berbagai inti hipotalamus, dan inti *parabrachial lateral*. Fungsinya masih dalam penyelidikan, tetapi mungkin terlibat dalam mekanisme tidur dan gairah yang menjembatani informasi melewati *thalamus* ke korteks dan daerah otak lainnya. Tidak ada bukti pada saat ini untuk fungsi yang abnormal dari jalur dopamin ini dalam Skizofrenia (Stahl.,2013).

2.1.3.2.2 Hipotesis Serotonergik

Hipotesis serotonin Skizofrenia berasal dari laporan tentang mekanisme kerja obat halusinogen asam lisergat dietilamida (LSD) dan hubungannya dengan serotonin. Pertimbangan efek psikotik dari LSD dan efek antipsikotik, misalnya, Risperidone dan clozapine, yang merupakan ligan reseptor dopamin-serotonin, merangsang penelitian tentang hubungan antara neurotransmitter ini sebagai target obat pada Skizofrenia (Wallace & Bertrand.,2015, Emiliani et al.,2014)

Disarankan bahwa kelebihan serotonin dari dorsal raphe nucleus (DRN) akibat stres dapat mengganggu aktivitas neuron kortikal pada Skizofrenia. Selain itu, kelebihan beban serotonergik yang berasal dari stres yang berlangsung lama di korteks serebral di Skizofrenia, khususnya di anterior cingulate cortex (ACC) dan lobus frontal dorsolateral (DLFL), mungkin menjadi alasan utama dari gangguan ini. Antagonis reseptor serotonin memperbaiki efek samping ekstrapiramidal antipsikotik. Meskipun kurangnya bukti mutlak penyimpangan sinyal serotonin dalam patomekanisme Skizofrenia, reseptor serotonin, terutama 5-HT_{2A} dan 5-HT₆, masih merupakan target obat yang menjanjikan untuk penemuan agen antipsikotik multi-reseptor baru yang dapat mengurangi fungsi kognitif dan gejala negatif penyakit (Wallace et al.,2015, Azmanova et al.,2018, Brunzell et al.,2011)

Pensinyalan berbasis reseptor serotonin diusulkan untuk memiliki peran penting dalam aksi antipsikotik atipikal. Itu disarankan

oleh Meltzer et al. Yang signifikan terhadap antagonis reseptor 5-HT_{2A} disertai dengan berkurangnya dopamin D₂ reseptor antagonis adalah atribut farmakologis kunci yang mencirikan clozapine dan antipsikotik generasi kedua lainnya dan membedakan mereka dari obat generasi pertama. Interaksi antara serotonin dan reseptor 5-HT_{1A} dan 5-HT_{2A} di neuron glutamate kortikal sudah banyak diteliti bisa meningkatkan atau mengurangi efek eksitasi neuron glutamate kortikal yang pada akhirnya berimplikasi pada gejala Skizofrenia. Beberapa reseptor serotonin, termasuk 5-HT_{2A/2C}, 5-HT_{1A}, 5-HT₆ dan 5-HT₇ reseptor, sebagian dapat bertanggung jawab atas "atipikalitas". Banyak penelitian menunjukkan bahwa agonis reseptor 5-HT_{1A} parsial dan penuh dapat mengurangi katalepsi yang diinduksi antipsikotik. Akibatnya, obat generasi kedua tertentu yang menampilkan keseimbangan antara dopamin D₂ antagonisme atau agonis parsial dan 5-HT_{1A} reseptor agonis/parsial hasil agonis efek samping ekstrapiramidal rendah, yang ditunjukkan sebagai aktivitas cataleptogenic rendah pada model binatang. Polimorfisme gen reseptor 5-HT_{2C} dikaitkan dengan penambahan berat badan yang diinduksi Olanzapine. Selain itu, dalam meta-analisis, tiga varian genetik dalam gen serotonin ditemukan terkait dengan kenaikan berat badan terkait clozapine: rs6313 dan rs6314 dalam gen HTR_{2A} dan rs1062613 dalam gen HT_{3A}. Selain itu, amisulpride, yang memiliki afinitas tinggi untuk serotonin 5-HT₇ reseptor, membalikkan penarikan sosial yang diinduksi ketamin pada model tikus (Emiliani et

al.,2014, Azmanova et al.,2018, Stepnicki et al.,2018)

2.1.3.2.3 Hipotesis GABAergic

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

Studi post-mortem mendukung hipotesis tentang transmisi GABA yang berubah pada Skizofrenia. Yang penting, pengurangan asam glutamat dekarboksilase-67, enzim sintesis GABA diamati di bagian otak yang terkait dengan fungsi kognitif kritis (korteks prefrontal dorsolateral, korteks cingulate anterior (ACC), korteks motorik, korteks visual, dan hipokampus). Penurunan transmisi melalui reseptor neurotrophin TrkB menghasilkan sintesis GABA yang berkurang pada subpopulasi neuron GABA yang mengandung

parvalbumin di korteks prefrontal dorsolateral pasien Skizofrenia. Meskipun respon kompensatif pro dan presinaptik, perubahan yang dihasilkan dalam penghambatan perisomatik neuron piramidal menyebabkan penurunan kapasitas untuk fungsi neuron tersinkronisasi frekuensi gamma, yang diperlukan untuk fungsi memori kerja (Azmanova et al.,2018, Stepnicki et al.,2018 Kayser & Dalmau.,2016)

2.1.3.2.4 Hipotesis Glutamatergik

Glutamat termasuk dalam neurotransmitter eksitatorik utama dan merupakan neurotransmitter paling umum di otak mamalia. Jalur glutamatergik yang menghubungkan ke korteks, sistem limbik, dan daerah talamus penting dalam Skizofrenia. Gangguan pada neurotransmisi glutamatergic dapat mempengaruhi plastisitas sinaptik dan sirkuit mikro kortikal, terutama fungsi reseptor NMDA. Reseptor NMDA milik saluran ion ligan-gate, dan penting untuk neurotransmisi eksitasi, eksitotoksisitas dan plastisitas. Antagonis reseptor NMDA, misalnya phencyclidine dan ketamine, dapat menyerupai psikosis dengan gejala yang sama seperti pada Skizofrenia. Selain itu, dalam uji terapeutik zat yang meningkatkan pensinyalan reseptor NMDA dilaporkan melemahkan beberapa gejala pada pasien dengan Skizofrenia. Selanjutnya, dalam studi postmortem, beberapa gangguan kepadatan reseptor glutamatergic dan komposisi subunit di korteks prefrontal, thalamus, dan lobus temporal ditemukan dan ini adalah daerah otak dengan stimulasi yang terdistorsi sementara

tindakan kognitif dilakukan oleh pasien Skizofrenia. Keadaan hipofungsi reseptor NMDA dapat menyebabkan perubahan morfologis dan struktural otak yang dapat mengakibatkan perkembangan psikosis. Dihipotesiskan bahwa tingkat glutamat lebih rendah seiring bertambahnya usia pada orang sehat, tetapi tidak ditentukan bagaimana mereka dipengaruhi oleh penyakit kronis (Azmanova et al.,2018, Brunzell.,2011, Stępnicki et al.,2018)

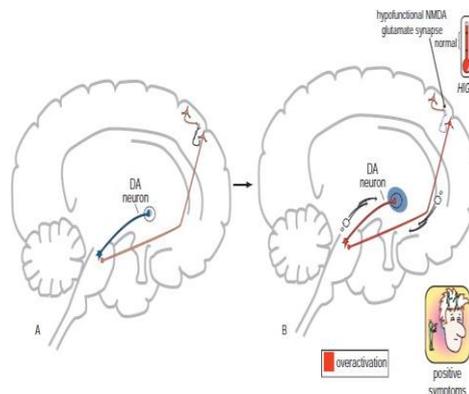
Antipsikotik dapat mempengaruhi transmisi glutamat dengan mempengaruhi pelepasan glutamat, dengan interaksi dengan reseptor glutamatergic, atau dengan mengubah kepadatan atau komposisi subunit dari reseptor glutamatergic. Hal ini menunjukkan bahwa antipsikotik berinteraksi dengan dopamin D2 reseptor meningkatkan fosforilasi NR1 subunit dari reseptor NMDA, sehingga memperkuat aktivasi dan ekspresi gen konsekuensinya. Dalam konteks ini, interaksi dopamin- glutamat terjadi secara intraneuronal dan intrasinaptik. Ada juga laporan bahwa aksi beberapa antipsikotik generasi kedua pada reseptor NMDA mungkin berbeda dari efek antipsikotik generasi pertama pada reseptor ini. Antipsikotik juga mempengaruhi transmisi glutamat dengan bekerja pada reseptor serotonin (Brunzell.,2011, Stępnicki et al.,2018)

Sebuah hipotesis utama saat ini untuk penyebab Skizofrenia mengusulkan bahwa aktivitas glutamat pada reseptor NMDA (N-methyl-D-aspartat) adalah hipofungsional karena kelainan dalam pembentukan sinapsis NMDA glutamatergik selama perkembangan

saraf. Ini disebut "hipotesis hipofungsi reseptor NMDA Skizofrenia.
(Stahl.,2013).

2.1.3.2.4.1. Hipotesis hipofungsi NMDA Skizofrenia dengan hipotesis dopamin Skizofrenia: gejala positif.

Pada neuron cortico-brainstem, glutamat yang menginervasi hanya neuron dopamin yang memproyeksikan dari VTA ke nucleus accumbens - yaitu jalur dopamin mesolimbik secara langsung menginervasi neuron dopamin spesifik tersebut jika neuron glutamat hulu ini terlalu aktif akan menyebabkan hiperaktif dari neuron dopamin mesolimbik hilir (Gambar 4-30B). Ini persis seperti apa yang diduga terjadi dalam Skizofrenia. Hiperaktif dopamin dari neuron dopamin mesolimbik hilir ini dikaitkan dengan gejala positif Skizofrenia tetapi sebenarnya disebabkan secara hipotetis oleh disconnectivity di neuron glutamat hulu, yaitu, kerusakan saraf glutamat yang hipofungsional dan inervasi, inervasi GABA yang mengandung reseptor GABA yang mengandung sinkronisasi.
(Stahl.,2013).



Gambar 2.1 NMDA Receptor Hypofunction and positive symptoms of schizophrenia
(Stahl's Essential Psychopharmacology 4th.Ed.)

Ada juga kemungkinan bahwa disconnectivity neuron glutamat hulu di hippocampus berkontribusi terhadap hiperaktif dopamin mesolimbik hilir melalui sirkuit empat neuron (Gambar 4-31A). Sirkuit itu terdiri dari (1) interneuron GABA yang mengandung hippocampal yang rusak dan tidak terhubung, menuju (2) memproyeksikan neuron glutamat hippocampal ke nukleus accumbens; kemudian neuron yang memproyeksikan ke dua neuron berduri GABA secara berurutan, (3) neuron berduri GABA pertama yang bergerak dari nukleus accumbens ke globus pallidus, dan akhirnya (4) neuron berduri GABA kedua dari globus pallidus ke VTA (Gambar 4-31A) . Hilangnya fungsi glutamat yang adekuat pada interneuron GABA yang mengandung parvalbumin dalam hippocampus dapat menyebabkan output glutamat hiperaktif dari neuron glutamat yang diproyeksikan oleh sirkuit ini ke neuron dopamin mesolimbik di VTA, dengan konsekuensi hiperaktif dopamin dan gejala positif Skizofrenia. Merangsang dua neuron GABA secara berurutan memiliki efek bersih dari disinhibisi (penghambatan inhibisi) di VTA, hasil yang sama dengan stimulasi langsung (yang diilustrasikan untuk korteks prefrontal pada Gambar 4-30A). Intinya adalah bahwa output glutamat hulu yang berlebihan baik dari prefrontal korteks atau hippocampus dapat berkontribusi terhadap hiperaktif dopamin hilir dan gejala positif Skizofrenia. (Stahl.,2013).

2.1.3.2.4.2. Hipotesis hipofungsi NMDA Skizofrenia dengan hipotesis dopamin Skizofrenia: gejala negatif dan kognitif

Pada neuron *cortico-brainstem*, glutamat yang berbeda mengatur neuron dopamin unik dalam VTA yang hanya memproyeksikan ke prefrontal korteks - jalur dopamin mesokortikal (Gambar 4-32A) daripada mengatur neuron dopamin di VTA yang diproyeksikan ke *nukleus accumbens*. sebagai jalur dopamin mesolimbik (Gambar 4-30A). Dengan demikian, populasi neuron glutamat yang berbeda mengatur populasi neuron dopamin yang berbeda. Neuron *cortico-brainstem* glutamat yang ditakdirkan untuk mengatur neuron dopamin mesokortikal dalam VTA tidak secara langsung menginervasi mereka (Gambar 4-32A) seperti halnya neuron *cortico-brainstem* glutamat yang ditakdirkan untuk mengatur neuron dopamin mesolimbik dalam VTA (Gambar 4-30A). Sebagai gantinya, neuron glutamat yang mengatur neuron dopamin mesokortikal melakukannya dengan secara tidak langsung menginervasi interneuron GABA penghambat yang dengan sendirinya menginervasi neuron dopamin mesokortikal (Gambar 4-32A). Dengan demikian, aktivasi neuron glutamat ini mengarah pada aktivasi GABA interneuron, yang kemudian menghambat neuron dopamin mesokortikal (Gambar 4-32A). Jika neuron glutamat ini terlalu aktif: hipoaktivitas neuron dopamin mesokortikal (Gambar 4-31B). Ini persis seperti yang diduga terjadi pada Skizofrenia. Hipoaktivitas dopamin dari neuron dopamin mesokortikal ini

dikaitkan dengan gejala negatif dan kognitif Skizofrenia. Hal ini secara hipotetis disebabkan oleh *disconnectivity* hulu yang sama dari glutamat dengan GABA interneuron yang menyebabkan hiperaktif neuron dopamin mesolimbik, yaitu, kelainan perkembangan saraf dalam persarafan glutamat dari parvalbumin yang mengandung GABA interneuron pada sinapsis NMDA mereka (Gambar 4-30B). Hanya dalam kasus ini, itu mempengaruhi populasi yang berbeda dari neuron glutamat di korteks prefrontal dan dengan konsekuensi hilir yang berbeda: yaitu, produksi gejala Skizofrenia negatif dan kognitif daripada gejala positif. (Stahl.,2013).

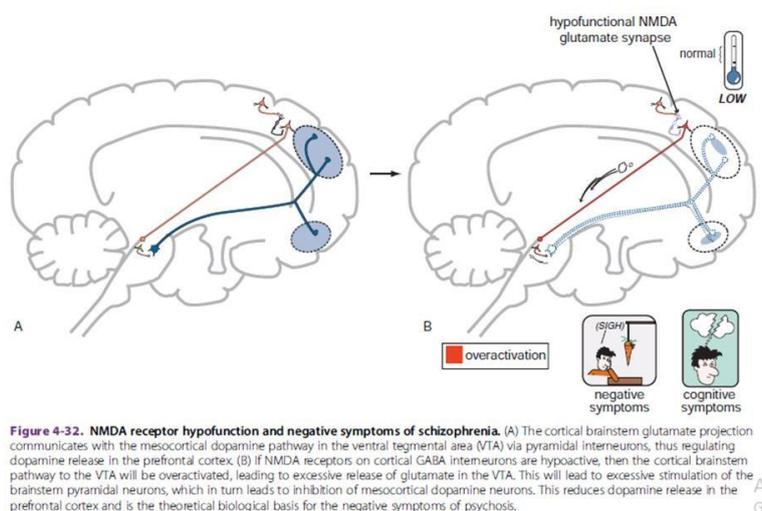


Figure 4-32. NMDA receptor hypofunction and negative symptoms of schizophrenia. (A) The cortical brainstem glutamate projection communicates with the mesocortical dopamine pathway in the ventral tegmental area (VTA) via pyramidal interneurons, thus regulating dopamine release in the prefrontal cortex. (B) If NMDA receptors on cortical GABA interneurons are hypofunctional, then the cortical brainstem pathway to the VTA will be overactivated, leading to excessive release of glutamate in the VTA. This will lead to excessive stimulation of the brainstem pyramidal neurons, which in turn leads to inhibition of mesocortical dopamine neurons. This reduces dopamine release in the prefrontal cortex and is the theoretical biological basis for the negative symptoms of psychosis.

Gambar 2.2 NMDA Receptor Hypofunction and Negative symptoms of schizophrenia
(Stahl's Essential Psychopharmacology 4th.Ed.)

2.1.4 Gejala Klinis dan Diagnosis Skizofrenia

Gejala psikotik ditandai oleh abnormalitas dalam bentuk dan isi pikiran, persepsi, emosi, motivasi, neurokognitif, serta aktivitas motorik. Gejala pada Skizofrenia sering kali dikenal sebagai gejala

positif dan gejala negatif. Gejala positif meliputi waham, halusinasi, dan gangguan pikiran formal. Gejala negatif merefleksikan tidak adanya fungsi yang pada kebanyakan orang ada. Tampil dalam bentuk kemiskinan pembicaraan, penumpukan dan pendataran afek, anhedonia, penarikan diri secara sosial, kurangnya inisiatif atau motivasi, dan berkurangnya atensi. (Kaplan & Sadock.,2015; Kusumawardhani et al.,2011)

Gejala-gejala yang dapat diamati pada Skizofrenia seperti gangguan proses pikir berupa asosiasi longgar, inkoherensi, tangensial, stereotipik verbal, neologisme, blocking, mutisme, asosiasi bunyi (clang association), ekolalia, konkretisasi dan alogia. Gangguan isi pikir pada Skizofrenia adalah adanya waham. Semakin akut Skizofrenia, semakin sering ditemui waham disorganisasi atau waham tidak sistematis seperti waham kejar, waham kebesaran, waham dikendalikan, waham nihilistik, waham cemburu, erotomania, waham somatic, waham rujukan, waham penyiaran pikiran, waham penyisipan pikiran. (Kaplan & Sadock.,2015; Kusumawardhani et al.,2011; Bhandari et al.,2016)

Pada kelompok dengan predominan gejala negatif akan tampak gejala-gejala seperti alogia dan miskin ide. Gangguan persepsi ditandai dengan gejala halusinasi, ilusi, depersonalisasi dan derealisasi. Gangguan emosi seperti afek tumpul atau datar, afek tak serasi, afek labil dan kedangkalan respons emosi sampai anhedonia. Tidak ada penampilan atau perilaku yang khas untuk Skizofrenia. Beberapa

bahkan dapat tampil dan berperilaku sama dengan kebanyakan orang. (Kaplan & Sadock.,2015; Kusumawardhani et al.,2011; Bhandari et al.,2016)

Gejala yang mungkin ditemui dalam kelompok gangguan perilaku di antaranya penelantaran penampilan, menarik diri secara social, gerakan tubuh yang aneh dan wajah yang menyeringai, perilaku ritual, berperilaku bodoh, agresif, perilaku seksual yang tidak pantas, gejala katatonik (stupor atau gaduh gelisah), fleksibilitas serea, katalepsi, stereotipi dan mannerism, negativism, automatisme komando, echolalia dan ekhopraxia. Aktivitas yang disadari sering kali menurun atau hilang pada orang dengan Skizofrenia. Gejala-gejala gangguan motivasi di antaranya kehilangan kehendak, disorganisasi, tidak berkegiatan. Defisit neurokognitif atau intelektual merupakan gambaran inti dari gangguan Skizofrenia. Gejala yang menyertai seperti defisit dalam atensi dan performa, menurunnya kemampuan untuk menyelesaikan masalah, gangguan dalam memori (termasuk spasial dan verbal), serta fungsi eksekutif. (Kaplan & Sadock.,2015; Kusumawardhani et al.,2011; Bhandari et al.,2016)

Diagnosis Skizofrenia menggunakan kriteria yang tercantum dalam Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, (DSM-5).

Kriteria Diagnostik 295.90 (F20) dalam DSM 5 sebagai berikut :

- A. Dua (atau lebih) dari berikut ini, masing-masing hadir untuk sebagian besar waktu selama periode 1-bulan (atau kurang jika

berhasil diobati). Setidaknya salah satu dari ini harus (1), (2), atau (3) : 1. Delusi. 2. Halusinasi. 3. Pembicaraan yang tidak teratur (mis. Sering tergelincir atau kacau). 4. Perilaku yang sangat tidak teratur atau katatonik. 5. Gejala negatif (mis., Berkurangnya ekspresi emosi atau avolisi).

B. Untuk sebagian besar waktu sejak timbulnya gangguan, tingkat fungsi dalam satu atau lebih bidang utama, seperti pekerjaan, hubungan antarpribadi, atau perawatan diri, jauh di bawah tingkat yang dicapai sebelum timbulnya (atau ketika onsetnya pada masa kanak-kanak atau remaja, ada kegagalan untuk mencapai tingkat fungsi interpersonal, akademik, atau pekerjaan yang diharapkan).

C. Tanda-tanda gangguan terus-menerus bertahan selama setidaknya 6 bulan. Periode 6 bulan ini harus mencakup setidaknya 1 bulan gejala (atau kurang jika berhasil diobati) yang memenuhi Kriteria A (yaitu, gejala fase aktif) dan mungkin termasuk periode gejala prodromal atau residu. Selama periode prodromal atau residual ini, tanda-tanda gangguan dapat dimanifestasikan oleh hanya gejala negatif atau dengan dua atau lebih gejala yang tercantum dalam Kriteria A yang hadir dalam bentuk yang dilemahkan (misalnya, kepercayaan aneh, pengalaman persepsi yang tidak biasa).

D. Gangguan skizoafektif dan depresi atau gangguan bipolar dengan gambaran psikotik telah dikesampingkan karena baik 1) tidak ada episode depresi atau manik yang terjadi bersamaan dengan gejala fase aktif, atau 2) jika episode suasana hati telah terjadi selama

gejala fase aktif, mereka telah hadir untuk minoritas dari total durasi periode aktif dan residual penyakit.

- E. Gangguan ini tidak disebabkan oleh efek fisiologis suatu zat (misalnya, obat pelecehan, obat-obatan) atau kondisi medis lainnya.
- F. Jika ada riwayat gangguan spektrum autisme atau gangguan komunikasi saat onset masa kanak-kanak, diagnosis tambahan Skizofrenia dibuat hanya jika delusi atau halusinasi yang menonjol, selain gejala Skizofrenia lain yang disyaratkan, juga hadir untuk setidaknya 1 bulan (atau kurang jika berhasil dirawat). Tetapkan jika: Penentu Perjalanan berikut hanya akan digunakan setelah durasi 1 tahun gangguan dan jika mereka tidak bertentangan dengan kriteria Perjalanan diagnostik.

Episode pertama, saat ini dalam episode akut: Manifestasi pertama gangguan memenuhi gejala diagnostik yang menentukan dan kriteria waktu. Episode akut adalah periode waktu di mana kriteria gejala terpenuhi.

Episode pertama, saat ini dalam remisi parsial: Remisi parsial adalah periode waktu di mana perbaikan setelah episode sebelumnya dipertahankan dan di mana kriteria mendefinisikan gangguan hanya sebagian terpenuhi.

Episode pertama, saat ini dalam remisi penuh: Remisi penuh adalah periode waktu setelah episode sebelumnya di mana tidak ada gejala spesifik gangguan. Beberapa episode, saat ini dalam episode akut:

Beberapa episode dapat ditentukan setelah minimal dua episode (yaitu, setelah episode pertama, remisi dan minimal satu kambuh).

Episode multipel, saat ini dalam remisi parsial Episode multipel, saat ini dalam remisi penuh

Continuous: Gejala yang memenuhi kriteria gejala diagnostik kelainan tersisa untuk sebagian besar perjalanan penyakit, dengan periode gejala subthreshold relatif sangat singkat dibandingkan dengan keseluruhan program. Tidak ditentukan, jika:

Dengan katatonia (rujuk ke kriteria katatonia yang terkait dengan gangguan mental lain untuk definisi).

Catatan pengkodean: Gunakan kode tambahan 293.89 (F06.1) katatonia yang terkait dengan Skizofrenia untuk menunjukkan adanya katatonia komorbiditas. Tentukan tingkat keparahan saat ini: Keparahannya dinilai dengan penilaian kuantitatif dari gejala utama psikosis, termasuk delusi, halusinasi, ucapan tidak teratur, perilaku psikomotorik abnormal, dan gejala negatif. Masing-masing gejala ini dapat dinilai untuk tingkat keparahannya saat ini (paling parah dalam 7 hari terakhir) pada skala 5 poin mulai dari 0 (tidak ada) hingga 4 (ada dan parah). (Lihat Dimensi Nilai Klinis dari Gejala Psikosis Gejala dalam bab "Ukuran Penilaian.").

Catatan: Diagnosis Skizofrenia dapat dibuat tanpa menggunakan spesifikasi tingkat keparahan ini.

Berdasarkan Pedoman Penggolongan Diagnosis Gangguan Jiwa (PPDGJ III/ ICD-10), Skizofrenia dapat ditegakkan apabila memenuhi kriteria :

- Harus ada sedikitnya 1 gejala berikut ini (dan biasanya 2 gejala atau lebih bila gejala-gejala itu kurang tajam atau kurang jelas) :
 - Thought echo, thought insertion or withdrawal, thought broadcasting
 - Delusion of control, delusion of influence, delusion of passivity, delusion of perception.
 - Halusinasi auditorik: suara halusinasi yang berkomentar secara terus-menerus terhadap perilaku pasien, mendiskusikan perihal pasien di antara mereka, jenis suara halusinasi lain yang berasal dari salah satu bagian tubuh.
 - Waham-waham menetap jenis lain yang menurut budaya setempat dianggap tidak wajar dan sesuatu yang mustahil.
- Atau paling sedikit 2 gejala di bawah ini yang harus ada secara jelas :
 - Halusinasi yang menetap dari panca indra apa saja, apabila disertai baik oleh waham yang mengambang maupun setengah terbentuk tanpa kandungan afektif yang jelas, ataupun disertai oleh ide-ide berlebihan yang menetap, atau terjadi setiap hari selama berminggu-minggu atau berbulan-bulan terus-menerus.
 - Arus pikiran yang terputus (break) atau mengalami sisipan (interpolation), yang berakibat inkoherensi atau pembicaraan yang tidak relevan atau neologisme.

- Perilaku katatonik
- 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.
- Adanya gejala tersebut di atas berlangsung selama kurun waktu satu bulan atau lebih (tidak berlaku untuk setiap fase nonpsikotik prodromal).
- Harus ada suatu perubahan yang konsisten dan bermakna dalam mutu keseluruhan.

2.1.5 Penatalaksanaan Skizofrenia

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

rehabilitasi. Di samping kelebihanannya, APG-II mempunyai keterbatasan yaitu risiko efek samping penambahan berat badan, diabetes dan gangguan kardiovaskuler. (Kaplan & Sadock.,2015; Kusumawardhani et al.,2011: Marder et al.,2016)

Terapi somatik pada Skizofrenia meliputi tiga fase yaitu fase akut, stabilisasi dan stabil atau rumatan. Fase akut ditandai dengan gejala psikotik yang membutuhkan penatalaksanaan segera. Gejalanya dapat terlihat pada episode pertama atau ketika terjadinya kekambuhan Skizofrenia. Fokus terapi pada fase akut yaitu untuk menghilangkan gejala psikotik. Fase akut biasanya berlangsung selama 4-8 minggu. Setelah fase akut terkontrol, ODS memasuki fase stabilisasi. Risiko kekambuhan sangat tinggi pada fase ini terutama bila obat dihentikan atau ODS terpapar dengan stresor. Selama fase stabilisasi, fokus terapi adalah konsolidasi pencapaian terapeutik. Dosis obat pada fase stabilisasi sama dengan pada fase akut. Fase ini berlangsung paling sedikit enam bulan setelah pulihnya gejala akut. Fase selanjutnya adalah fase stabil atau rumatan. Penyakit pada fase ini dalam keadaan remisi. Target terapi pada fase ini adalah untuk mencegah kekambuhan dan memperbaiki derajat fungsi. (Patel et al.,2014: Kaplan & Sadock.,2015; Kusumawardhani et al.,2011)

Tujuan terapi pada fase akut adalah mencegah ODS melukai dirinya atau orang lain, mengendalikan perilaku yang merusak, mengurangi beratnya gejala psikotik dan gejala terkait lainnya, misalnya agitasi, agresi, dan gaduh gelisah. Langkah pertama yang harus

dilakukan adalah berbicara kepada ODS dan memberinya ketenangan. Langkah selanjutnya yaitu keputusan untuk memulai pemberian obat oral. Pengikatan atau penempatan ODS di ruang isolasi (seklusi) mungkin diperlukan dan hanya dilakukan bila ODS berbahaya terhadap dirinya dan orang lain serta bila usaha restriksi lainnya tidak berhasil. Pengikatan tersebut hanya boleh untuk sementara yaitu sekitar dua-empat jam dan ini digunakan untuk memulai pengobatan. Setelah mendapat obat, biasanya ODS akan lebih tenang. Meskipun terapi oral lebih baik, pilihan obat injeksi untuk mendapatkan awitan kerja yang lebih cepat serta hilangnya gejala dengan segera perlu dipertimbangkan. Jenis terapi yang diberikan adalah APG I dosis terapi seperti Haloperidol injeksi 12.5-20 mg/hari, atau dengan menggunakan jenis APG II injeksi bila tersedia seperti Olanzapine dosis 10 mg/kali injeksi dan aripiprazole dosis 9.75 mg/kali injeksi. Intervensi psikososial pada fase akut bertujuan untuk mengurangi stimulus yang berlebihan, stresor lingkungan dan peristiwa-peristiwa kehidupan. Memberikan ketenangan kepada ODS atau mengurangi keterjagaan (arousal) melalui komunikasi yang baik, memberikan dukungan atau harapan, menyediakan lingkungan yang nyaman, tidak menuntut, toleran, hubungan yang bersifat suportif dengan klinikus dan tim yang memberi layanan perawatan, perlu dilakukan (Patel et al.,2014: Kaplan & Sadock.,2015; Kusumawardhani et al.,2011).

Selama fase stabilisasi, tujuan terapi adalah mengurangi stres pada ODS dan memberikan dukungan untuk mengurangi kekambuhan,

meningkatkan adaptasi ODS terhadap kehidupan dalam masyarakat, memfasilitasi pengurangan gejala secara terus-menerus dan konsolidasi remisi, dan meningkatkan proses penyembuhan. Bila ODS memiliki perbaikan dengan obat tertentu, obat tersebut dapat dilanjutkan dan dipantau selama enam bulan. Penurunan dosis atau penghentian pengobatan pada fase ini dapat menyebabkan kekambuhan. Penilaian efek samping yang sudah terlihat pada fase akut secara terus-menerus perlu dilakukan. Selain itu, penyesuaian farmakoterapi untuk mengurangi efek samping yang dapat menyebabkan ketidakpatuhan terhadap pengobatan dan kekambuhan perlu pula dipertimbangkan. Pada fase ini pendekatan psikososial ditujukan untuk meningkatkan keterampilan orang dengan Skizofrenia dan keluarga dalam mengelola gejala. Sifat pendekatan lebih luwes, mengajak orang dengan Skizofrenia untuk mengenali gejala-gejala, melatih cara mengelola gejala, melatih kemampuan merawat diri, mengembangkan kepatuhan menjalani pengobatan. Teknik intervensi perilaku bermanfaat untuk diterapkan pada fase ini (Patel et al.,2014: Kaplan & Sadock.,2015; Kusumawardhani et al.,2011).

Setelah ODS mencapai fase stabil atau fase terapi rumatan, perencanaan terapi jangka panjang untuk mengurangi risiko kekambuhan, memantau dan mengurangi beratnya efek samping obat, perlu dilakukan. Mempertahankan pengobatan yang terus-menerus dikaitkan dengan rendahnya kekambuhan. Klinikus hendaklah mendiskusikan dengan ODS risiko jangka panjang terapi rumatan obat

yang sedang digunakan. Selain itu, dampak kekambuhan, misalnya efek kekambuhan terhadap fungsi sosial, pekerjaan, perilaku yang berbahaya akibat kekambuhan, risiko terjadinya resisten terhadap pengobatan perlu pula diinformasikan). Bila ada keputusan untuk menghentikan pengobatan, penghentian harus berangsur-angsur (misalnya, penurunan dosis sekitar 10% per bulan). Klinikus hendaklah mengedukasi ODS dan keluarga mengenai tanda-tanda awal kekambuhan dan memberikan edukasi tindakan yang harus dilakukan bila gejala awal ini terlihat. Pada fase ini intervensi psikososial bervariasi tergantung pada status fungsional dari masing-masing orang dengan Skizofrenia. Tujuan dari intervensi psikososial pada fase stabil adalah untuk mempersiapkan orang dengan Skizofrenia kembali pada kehidupan bermasyarakat. Modalitas rehabilitasi spesifik seperti terapi remediasi kognitif, pelatihan keterampilan sosial, dan terapi vokasional, cocok untuk diterapkan pada fase ini. Pada fase ini orang dengan Skizofrenia dan keluarga juga diajarkan mengenali dan mengelola gejala prodromal, sehingga mereka mampu mencegah kekambuhan berikutnya (Patel et al., 2014; Kaplan & Sadock., 2015; Kusumawardhani et al., 2011).

2.2 Risperidone

Risperidone merupakan antipsikotik generasi kedua yang pertama kali disetujui setelah clozapin pada tahun 1994 di Amerika Serikat (AS) dan juga sebagai terapi pilihan pertama untuk gangguan psikotik termasuk Skizofrenia. *Risperidone* adalah derivat *benzisoxizole* dengan formula

molekul $C_{23}H_{27}FN_4O_2$, *Risperidone* dimetabolisme oleh CYP450 2D6 dan dimetabolisme di hati. Setelah dicerna, tingkat puncak plasma berkisar pada 1 sampai 3 jam dan waktu paruh *Risperidone* oral rata-rata 20-24 jam dan diharapkan stabil setelah 5 hari (berkisar 1 hingga 5 hari bergantung pada masing-masing pasien), *Risperidone* diekskresi melalui urin. *Risperidone* memiliki afinitas tinggi untuk reseptor dopamin 2 (D2) dan reseptor serotonin 2A (5-HT2A). Dimana ia bekerja memblok reseptor dopamin 2 sehingga mengurangi simtom positif dan menstabilkan simtom afektif dan ia juga bekerja memblok serotonin 2A menyebabkan peningkatan pelepasan dopamin di beberapa region otak dan juga mengurangi efek samping motorik dan kemungkinan meningkatkan kognitif dan simtom afektif (Stahl.,2017: Sadock.,2015).

Risperidone juga menunjukkan afinitas tinggi untuk adrenergik α_1 - dan α_2 -reseptor dan reseptor H1 histaminergik, memiliki afinitas sedang untuk serotonin 5-HT1C, 5-HT1D, dan reseptor 5-HT2A, dan afinitas lemah untuk reseptor dopamin D1. *Risperidone* tidak memiliki afinitas untuk *reseptor muscarinic kolinergik* atau β_1 dan β_2 reseptor adrenergik. Meskipun *Risperidone* memiliki afinitas tinggi untuk reseptor D2, namun ia tidak memiliki tingkat obat-potensi tinggi untuk efek samping piramidalis seperti antipsikotik generasi pertama. Hal ini kemungkinan besar disebabkan oleh efek promosi-dopamin dari antagonis 5-HT2A. *Risperidone* memblok 65 persen dari reseptor D2 (persentase ambang batas terendah untuk efikasi antipsikotik) pada dosis rata-rata 2 mg per hari. Pada rata-rata 6 mg per hari, 80 persen dari reseptor D2 diblokir, dan

EPS dapat terjadi. Pada dosis 2 mg efek 5-HT_{2A} mungkin tidak optimal (Stahl.,2017).

Perubahan pada simtom psikotik mulai tampak pada 1 minggu penggunaan namun dibutuhkan beberapa minggu untuk mendapatkan efek penuh pada perilaku, kognitif dan juga stabilisasi afektif. Biasanya direkomendasikan untuk menunggu sekitar 4-6 minggu untuk mendapatkan kemanjuran dari pengobatan. Dosis untuk psikotik akut yang digunakan 2-8 mg/hari/oral, dosis awal yang direkomendasikan adalah 1 mg/hari/oral terbagi dalam 2 dosis. Dosis dinaikkan 1 mg/hari/oral sampai dosis efikasi tercapai. Efek maksimum yang tampak biasanya pada dosis 4-8 mg/hari/oral dan dosis maksimum adalah 16 mg/hari/oral (Sadock.,2015).

2.3 Olanzapine

Olanzapine diperkenalkan ke pasar Amerika Serikat pada tahun 1996. Seperti Second Generation Antipsychotic (SGA) lainnya, ia memiliki rasio pengikatan reseptor 5-HT₂ sampai D₂ yang tinggi. Olanzapine merupakan agen yang efektif untuk pengobatan psikosis pada Skizofrenia dan gangguan bipolar. Memiliki efek sedasi yang ringan sehingga dapat diterima dibanyak pelayanan psikiatri akut. Dari beberapa studi yang besar menunjukkan suatu dilema yaitu disatu sisi Olanzapine memiliki manfaat efikasi yang besar dibanding antipsikotik lainnya, disisi lain memiliki efek samping yang serius termasuk berat badan yang meningkat, peningkatan kadar lipid dan risiko peningkatan diabetes (Marder et al.,2017; Shafti et al.,2014; Mauri et al.,2017)

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 adrenergik (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 5HT_{2A}. (Kaplan & Sadock.,2010; Stahl.,2013)

Sifat antagonis dari 5HT_{2C} Olanzapine dapat mengurangi risiko *tardive dyskinesia* dan bentuk EPS lainnya, dan untuk peningkatan tingkat prolaktin yang lebih rendah (Dipiro *et al*, 2015). Dosis Olanzapine pada pasien Skizofrenia yang masih baru dosis awalnya yaitu sehari 5-10 mg, pada fase akut dosis dapat ditingkatkan menjadi 10-20 mg dalam sehari sedangkan untuk dosis *maintenance* 10-20 mg (Lacro *et al*, 2013). Kadar puncak dicapai dalam waktu 5 jam, dan waktu paruh rata-rata 30 jam (rentangnya 21-54 jam), sehingga diberikan sebagai dosis tunggal (Kaplan & Sadock.,2010; Stahl.,2013).

2.4 Ekuivalensi dosis Risperidone dan Olanzapine.

Studi yang dilakukan oleh Leucht dan kawan-kawan di Jerman pada tahun 2015 yang meneliti penelitian *flexible-dose*, randomisasi, dan *double blind* terhadap pasien Skizofrenia, dimana menilai 13 antipsikotik atipikal, haloperidol, dan klorpromazin. Dari 75 studi yang diikutsertakan dengan 16.555 partisipan, didapati dosis ekuivalensi terhadap 1mg/hari Olanzapine adalah *amisulpride* 38,3 mg/hari, *aripiprazole* 1,4 mg/hari, *asenapine* 0,9

mg/hari, klorpromazin 38,9 mg/hari, klozapin 30,6 mg/hari, haloperidol 0,7 mg/hari, *quetiapine* 32.3 mg/hari, *Risperidone* 0,4 mg/hari, *sertindole* 1,1 mg/hari, *ziprasidone* 7,9 mg/hari, *zotepine* 13,2 mg/hari.²² Oleh karena itu dapat disimpulkan bahwa 4mg *Risperidone* ekuivalen dengan 10 mg *Olanzapine*.

2.5 Leptin

Leptin berasal dari bahasa Yunani “leptos” yang berarti kurus. (Poeggeler, et al., 2010). Leptin merupakan suatu protein produk dari gen obesitas (*ob*) dengan berat molekul 16 kDa yang disintesis terutama oleh jaringan adiposa dan diidentifikasi pertama kali pada tahun 1994 oleh Friedman sebagai gen yang berperan dalam terjadinya obesitas pada tikus percobaan (Zhang, et al., 1994). Leptin adalah suatu protein yang berasal dari 167 asam amino, merupakan hormon yang di produksi oleh jaringan adiposa. Leptin bekerja pada susunan saraf pusat (SSP) untuk menurunkan berat badan, dengan cara menurunkan asupan makanan dan meningkatkan metabolisme dengan meningkatkan thermogenesis dan peningkatan pemakaian energy expenditure.

Leptin yang disekresikan adiposit menunjukkan ritme sekresi sirkadian, dengan sekresi lebih tinggi pada malam hari dan lebih rendah pada siang hari (Münzberg H and Heymsfield SB.,2019 ; Li MD.,2011 ; O’Rahilly.,2014 ; Gruzdeva et al.,2019). Setelah diproduksi, leptin mencapai otak melalui aliran darah dan saraf vagal, dan masuk melalui transitosi melewati sawar darah otak melalui mekanisme transpor jenuh (Banks WA.,2001). Setelah melintasi sawar darah otak, leptin memfiksasi

reseptornya yang terletak di hipotalamus, khususnya arkuata nukleus (ARH) (Banks WA.,2001). Leptin disekresi oleh jaringan adipose dan dilepaskan dalam sirkulasi. Adanya mutasi pada gen *ob* menyebabkan obesitas berat, peningkatan nafsu makan, penurunan penggunaan energi dan resistensi insulin (Otero et al., 2005).

Faktor-faktor yang mempengaruhi tingkat leptin yang bersirkulasi meliputi simpanan energi, asupan makanan, jenis kelamin, usia, aktivitas fisik, dan penyerapan glukosa (Gruzdeva et al.,2019). Fungsi utama leptin adalah menyediakan sinyal simpanan energi yang ada dalam tubuh pada sistem saraf pusat sehingga otak dapat melakukan penyesuaian yang dibutuhkan untuk menyeimbangkan asupan energi dan pengeluaran (Friedman & Halaas, 1998;Enriori, 2006). Hal ini membuktikan bahwa leptin merupakan hormon penghancur lemak dengan cara mengurangi nafsu makan dan meningkatkan penggunaan energy resistance (Faggioni et al., 2001; Otero et al., 2005; Panariello et al.,2012).

Pada individu dengan jaringan lemak yang berukuran besar mengandung lebih banyak leptin dibandingkan dengan jaringan lemak yang lebih kecil, sedangkan pada obesitas sering dijumpai adanya resistensi leptin. Keadaan ini terjadi akibat gangguan transportasi leptin pada otak sehingga Hipotalamus pada individu dengan obesitas menjadi kekurangan leptin (Kratzsch Jet al, 2002).

Leptin juga memainkan peran penting dalam sistem saraf pusat dan perifer (Monti et al., 2006). Reseptornya diidentifikasi dalam neuron non-hipotalamus di daerah hipokampus, kortikal, serebelar, dan

mesencephalon. Leptin terlibat dalam perkembangan dan pemeliharaan otak, dan berkontribusi pada fungsi kognitif dan perilaku. Di otak orang dewasa, leptin mengarahkan aktivitas sinaptik yang bergantung pada reseptor N-methyl-D-aspartate (NMDA) yang bertanggung jawab untuk pembelajaran dan memori, dan mengatur berbagai jalur pensinyalan dan aktivitas sinaptik di dalam daerah kortikal dan serebelar di otak. Dalam studi hewan pengerat dan manusia, terdapat bukti hubungan antara leptin, kognisi dan fungsi perilaku (Morrison, 2009; Warren et al., 2012). Selain itu, leptin juga dilaporkan memodulasi aktivitas neuron mesolimbic dopaminergik di area ventral tegmental (VTA), yang berimplikasi pada Skizofrenia (DiLeone, 2009).

2.6 Leptin Dan Gangguan Mental

Modifikasi metabolisme leptin dan ekspresi gennya, serta reseptornya, telah dilaporkan di antara pasien dengan gangguan kesehatan mental, terlepas dari obat psikotropika atau tanpa antipsikotik (Wędrychowicz et al.,2011). Studi farmakologis menunjukkan bahwa pemberian leptin intrahippocampus dapat memberikan efek seperti antidepresan, sehingga menunjukkan bahwa leptin mengatur transmisi saraf dopaminergik di daerah mesolimbik (Zarouna et al.,2015 ; Cordeiro et.,2019). Studi-studi pada model hewan ini menemukan bahwa leptin mengurangi gejala depresi dan memiliki efek ansiolitik melalui modulasi sumbu hipotalamus-pituitari-adrenal (HPA) (Zarouna et al.,2015; Lu X-Y.,2017). Sumbu ini adalah bagian dari jaringan yang mengatur suasana

hati, perilaku emosional, serta fungsi khusus lainnya (Lu X-Y.,2017 ; Aschbacher et al.,2014).

Studi tentang hubungan antara gangguan psikotik, terutama Skizofrenia, juga menunjukkan hasil yang berbeda. Martorell dan rekannya, dalam penelitian mereka yang diterbitkan pada tahun 2019, mendeteksi peningkatan kadar leptin pada tahap awal psikosis. Mereka membandingkan 39 pasien psikosis episode pertama (FEP), 32 pasien psikotik dalam periode kritis dan 21 kontrol sehat. Mereka menemukan korelasi yang signifikan antara kadar leptin dan parameter antropometrik, lipid, hormon, dan sitokin (Martorell et al.,2019). Di sisi lain, meta-analisis baru-baru ini mengungkapkan bahwa pengaturan nafsu makan yang terganggu, dalam hal peningkatan kadar insulin dan penurunan kadar leptin, terjadi pada psikosis awal, sebelum pengobatan antipsikotik (Misiak et al.,2019). Peningkatan kadar leptin yang ditemukan dalam beberapa penelitian di antara pasien Skizofrenia dapat dijelaskan dengan umpan balik negatif terhadap peningkatan aktivitas dopamin otak yang terkait dengan gejala positif karena leptin telah terbukti memodulasi sistem dopamin mesolimbic. Modulasi ini memperhitungkan aksi penghambatan neuron dopamin di daerah tegmental ventral dan ekspresi tirosin hidroksilase mesolimbic (Zarouna et al.,2015 ; Stubbset al.,2016).

Tiga dekade terakhir ini, sejumlah besar penelitian telah memberikan perhatian khusus pada modifikasi kadar leptin dengan obat antipsikotik, terutama antipsikotik atipikal dengan SGA utama yang dipelajari adalah

clozapine, Olanzapine, Risperidone dan quetiapine (Panariello et al.,2012 ; Potvin et al.,2015)

Meskipun demikian, masih belum diketahui apakah obat antipsikotik menginduksi peningkatan leptin melalui mekanisme langsung atau melalui penambahan berat badan. Menurut literatur yang diterbitkan, beberapa penelitian cenderung mengaitkan peningkatan leptin serum pada pasien dengan pengobatan SGA, dengan penambahan berat badan daripada efek langsung obat ini pada metabolisme leptin (Panariello et al.,2012 ; Templeman et al.,2005).

Karena leptin dilepaskan oleh adiposit dan oleh karena itu sebanding dengan massa dan simpanan lemak, peningkatannya dalam darah pasien dengan kenaikan berat badan yang diinduksi antipsikotik dapat menjadi hasil dari peningkatan berat badan itu sendiri yang menunjukkan bahwa keadaan hiperleptinemia bisa lebih merupakan konsekuensi daripada penyebab antipsikotik. Leptin telah terbukti mendukung pergantian 5-HT sentral melalui jalur yang bergantung pada oksida nitrat (NO), dan telah dibuktikan bahwa anoreksia yang diinduksi leptin sentral sebagian dimediasi oleh reseptor 5-HT_{2c} (Panariello et al.,2012 ; Templeman et al.,2005). Reseptor 5-HT_{2c} diduga mempengaruhi fungsi metabolisme dengan mengatur transmisi melanocortin dan POMC prekursoranya, yang keduanya menampilkan aksi anoreksigenik (Ramachandraiah et al.,2009 ; Lee.,2011). Juga, beberapa efek serotonin pada metabolisme leptin telah dilaporkan, dengan peningkatan leptin yang tergantung dosis diamati sebagai respons terhadap 5-HT (Templeman et al.,2005., Li et al., 2019). Kemungkinan

interaksi lain antara aksi antipsikotik dan metabolisme leptin dapat ditemukan melalui aktivasi NPY, sebagian diinduksi oleh blokade reseptor H1 dan dibalik oleh agonis H1 (Panariello et al.,2012 ; Fitzgerald et al.,2003). Memang, Olanzapine telah dilaporkan meningkatkan ekspresi NPY, yang merupakan factor pemicu sekresi adiposit-leptin (Fitzgerald et al.,2003)

Di sisi lain, banyak bukti menunjukkan bahwa obat antipsikotik dapat bekerja pada metabolisme leptin tanpa melalui jalur penambahan berat badan (Lee.,2011 ; Fitzgerald et al.,2003) Misalnya, Monteleone et al. menemukan bahwa pada fase pertama pengobatan clozapine, ada peningkatan yang nyata dalam sirkulasi leptin secara independen dari perubahan berat badan total. Mereka berhipotesis bahwa peningkatan ini secara teoritis dapat memberi sinyal ke otak kebutuhan segera untuk menekan nafsu makan dan/atau meningkatkan pengeluaran energi untuk menangkal gangguan yang datang dari keadaan metabolisme yang diinduksi oleh clozapine (Monteleone et all.,2022)

2.7 Skala Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Skala penilaian terhadap gejala positif dan negatif pada Skizofrenia bermula dari dijumpainya heterogenitas hasil penelitian yang tidak konsisten, yang diduga disebabkan karena metode pengukuran yang kurang dapat dipercaya (Kusumawardhani et al.,2011). PANSS dibuat oleh Stanley Kay, Lewis Opler, dan Abraham Fiszbein pada tahun 1987 yang diambil dari dua instrumen terdahulu yaitu Brief Psychiatric Rating Scale

dan Psychopathology Rating scale. Uji reliabilitas interrater dan test-retest telah dilakukan oleh Kay dan Opler pada tahun 1987 dengan hasil yang tinggi (Leucht S et al.,2005). 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 et al.,2011).

PANSS terdiri dari 33 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, dan terdapat tiga item tambahan yang menilai adanya resiko agresi. 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, S et al., 2005). 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 (Kusumawardhani et al.,2011).

PANSS adalah skala penilaian yang menilai gejala positif, negatif dan psikopatologi umum pada pasien Skizofrenia yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi gejala psikotik terkait target pengobatan dan

memprediksi secara akurat dan valid terkait respon pasien terhadap pengobatan yang diberikan. Salah satu kekuatan PANSS adalah konsistensinya dalam skoring pasien secara individual sejalan dengan waktu dan juga perjalanan penyakit. Untuk menentukan adanya perbaikan klinis atau keberhasilan suatu terapi dapat diukur saat sebelum terapi dan sesudah terapi (Kusumawardhani et al.,2011). Presentase perubahan total skor PANSS yang mengindikasikan adanya perbaikan klinis adalah sebagai berikut: perbaikan minimal jika didapatkan penurunan skor \pm 19-28%, perbaikan sedang jika didapatkan penurunan skor + 29-40%, banyak perbaikan jika terjadi penurunan skor \pm 40-53%, sangat banyak perbaikan jika terjadi penurunan skor \pm 53-71%. Selain itu, penilaian perbaikan klinis atau keberhasilan terapi dapat pula dilihat dari penurunan kriteria sakit berdasarkan skor total PANSS (Amir N., 2015).