

TESIS

PENGARUH ADJUVAN VITAMIN C TERHADAP KADAR BRAIN DERIVED NEUROTROPIC FACTOR (BDNF) DAN PERBAIKAN GEJALA NEGATIF PASIEN SKIZOFRENIA

Disusun dan Diajukan oleh

dr. HERWINA

C106216205



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JIWA
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**PENGARUH ADJUVAN VITAMIN C TERHADAP KADAR BRAIN
DERIVED NEUROTROPIC FACTOR (BDNF) DAN PERBAIKAN
GEJALA NEGATIF PASIEN SKIZOFRENIA**

KARYA AKHIR

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis

**Program Studi
Ilmu Kedokteran Jiwa**

Disusun dan Diajukan oleh:

dr. HERWINA

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JIWA
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN

**PENGARUH ADJUVAN VITAMIN C TERHADAP KADAR BRAIN DERIVED
NEUROTROPIC FACTOR (BDNF) DAN PERBAIKAN GEJALA NEGATIF PASIEN
SKIZOFRENIA**

Disusun dan diajukan oleh:

**HERWINA
C106216205**

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis-I Ilmu Kedokteran Jiwa
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal **12 Juni 2021**
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

Prof.dr.A.Jayalangkara Tanra, Ph.D Sp.KJ (K)
NIP. 19550221 198702 1 001

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

Ketia Program Studi

Dekan Fakultas Kedokteran

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

Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M (K), M.Med.Ed
NIP. 19601231 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : dr. Herwina
NIM : C106216205
Program Studi : Ilmu Kedokteran Jiwa

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis yang saya susun yang berjudul: “ Pengaruh Adjuvan Vitamin C Terhadap Kadar Brain Derived Neurotropic Factor (BDNF) dan Perbaikan Gejala Negatif 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, Juli 2021

Yang menyatakan,



Herwina

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah Subhanahu Wa Ta'ala atas limpahan nikmat, berkah, dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir yang berjudul "Pengaruh Adjuvan Vitamin C Terhadap Kadar Brain Derived Neurotropic Factor (BDNF) dan Perbaikan Gejala Negatif Pasien Skizofrenia" sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kedokteran Jiwa.

Pada penyusunan karya akhir ini, tentunya penulis mengalami beberapa kendala, hambatan, tantangan, serta kesulitan namun karena adanya bimbingan dan dukungan dari berbagai pihak sehingga akhirnya karya akhir ini dapat terselesaikan.

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

1. Ibu Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, M.A sebagai Rektor Universitas Hasanuddin, Bapak Prof. dr Budu, Phd, Sp.M (K) K, M. Med. Ed sebagai Dekan Fakultas Kedokteran beserta jajarannya yang telah berkenan menerima penulis sebagai mahasiswa dan atas pelayanan serta bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama mengikuti program pendidikan.
2. Bapak Prof. dr. A Jayalangkara Tanra, Ph.D Sp.KJ (K) sebagai Ketua Komisi Penasihat dan Bapak dr.Kristian Liaury, Ph.D, Sp.KJ sebagai Anggota Komisi Penasihat, serta Bapak dr. Andi Alfian Zainuddin,MD, MPH, Ph.D sebagai Pembimbing Metodologi Penelitian yang telah

meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga tanpa kenal lelah dalam memberikan bimbingan kepada penulis dalam proses penyusunan karya akhir ini.

3. Ibu dr. Hawaidah, Sp.KJ(K) sebagai penguji sekaligus guru yang bijaksana dan selalu menjadi panutan kami, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan selama masa pendidikan penulis. Terima kasih untuk semua ajaran, bimbingan, nasehat dan dukungan yang diberikan sehingga mendorong penulis untuk menyempurnakan karya akhir ini.
4. Bapak dr. Agussalim Bukhari, M. Med, Ph.D, Sp.GK (K) atas kesediaan dan kesempatannya sebagai penguji
5. Guru besar di bagian Ilmu Kedokteran Jiwa, Bapak Prof. dr. Andi Jayalangkara Tanra, Ph.D, Sp.KJ (K) yang bijaksana dan selalu menjadi panutan kami, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan selama masa pendidikan penulis. Terima kasih untuk semua ajaran, bimbingan, nasehat dan dukungan yang diberikan sehingga mendorong penulis untuk menyempurnakan karya akhir ini.
6. Ketua Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa, Bapak Dr. dr. Sonny T. Lisal, Sp.KJ yang telah sabar membimbing penulis serta memberikan dukungan moril selama menjalani pendidikan.
7. Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Jiwa, Ibu Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ dan Sekertaris program Studi Kedokteran Jiwa , dr.

Erlyn Limoa, Ph.D Sp.KJ yang telah sabar membimbing penulis serta memberikan dukungan moril selama menjalani pendidikan.

8. Seluruh supervisor, staf dosen dan staf administrasi Psikiatri FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan motivasi kepada penulis selama pendidikan.
9. Keluarga besar Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman atas dukungan dan motivasi yang diberikan selama masa pendidikan.
10. Lembaga Pengelola Dana Pendidikan, Kementerian Keuangan Republik Indonesia, atas Beasiswa Pendidikan Indonesia – Program Dokter Spesialis yang diberikan selama masa pendidikan.
11. Teman-teman seangkatan, dr. Mirna M Zain, dr. Otto Parandangi, dr. Tri Anny Rahmawati, dr. Yuliasuty, dan dr. Lilik Haryani yang bersama-sama selama pendidikan, dalam keadaan suka maupun duka, dengan rasa persaudaran saling membantu dan saling memberikan semangat selama masa pendidikan.
12. Teman-teman Residen Psikiatri yang telah memberikan dukungan dan bantuan selama masa pendidikan.
13. Kedua orang tua penulis ayahanda Drs. H. Sabaruddin Yunus, M.si dan Ibunda Dra. Hj. Haerana Wahid atas kasih sayang, dukungan, dan terutama doa yang senantiasa diberikan kepada penulis sehingga bisa melewati masa pendidikan ini. Suami tercinta dr. Eddy Arsyad, M.Kes Sp.OG dan anak-anak tersayang Fedya Jelila Eddy, Fehima Rafifa

Eddy, Fiqra Juniarsih Eddy dan Farqah Ihrabi Eddy atas pengertiannya, semangat, dan doa yang selalu diberikan kepada penulis.

14. Seluruh responden penelitian yang telah turut dalam penelitian ini. Pihak RS Unhas dan Residen / MPPDS Fakultas Kedokteran Unhas atas bantuannya selama masa penelitian.
15. Lembaga Pengelola Dana Pendidikan, Kementerian Keuangan, Republik Indonesia atas dukungan dana penelitian melalui Beasiswa Pendidikan Indonesia Dokter Spesialis.
16. Pihak-pihak yang tidak penulis 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, 12 Juli 2021



Herwina

ABSTRAK

Herwina, Pengaruh Adjuvan Vitamin C Terhadap Kadar *Brain Derived Neurotropic Factor (Bdnf)* Dan Perbaikan Gejala Negatif Pasien Skizofrenia (dibimbing oleh Andi Jayalangkara Tanra, Kristian Liaury dan Andi Alfian Zainuddin)

Latar Belakang: Skizofrenia merupakan gangguan kejiwaan kronis dan berat yang banyak dampak negatif bagi kehidupan penderita dan lingkungannya, terutama pada skizofrenia dengan gejala negatif. Vitamin C merupakan vitamin yang berperan penting dalam melindungi kerusakan akibat radikal bebas di otak, terutama terhadap perbaikan klinis gejala negatif dan peningkatan kadar BDNF. Vitamin C hadir sebagai salah satu vitamin yang memperbaiki kerusakan otak pada pasien skizofrenia.

Tujuan: Mengetahui pengaruh adjuvan Vitamin C terhadap kadar BDNF dan perbaikan gejala negatif pasien skizofrenia.

Metode dan Bahan: Penelitian ini terdiri dari 60 pasien skizofrenia, dengan 30 kelompok kontrol dan 27 kelompok perlakuan, dan 3 pasien yang drop out. Metode pemeriksaan sampel yang digunakan ialah ELISA untuk melihat kadar BDNF dan Vitamin C darah sebelum dan sesudah pemberian vitamin C. Gejala negative diukur dengan menggunakan skor PANSS.

Hasil : Terdapat peningkatan kadar BDNF yang signifikan pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol pada minggu 4 dan 8 dengan nilai $P < 0,05$ (nilai P minggu ke-4 = 0,005 dan minggu ke-8 = $< 0,0001$) dan perbaikan Skor PANSS untuk gejala negatif pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol pada minggu ke-2, 4, dan 8 dengan nilai $P < 0,05$. (nilai P Minggu ke-2 = 0,042, minggu ke-4 dan 8 = $< 0,0001$). Pada kelompok perlakuan terdapat peningkatan kadar vitamin C dalam serum dengan nilai rerata awal = 4,762 dan rerata minggu ke-8 = 148,155. Selain itu, terdapat korelasi yang sangat kuat antara peningkatan kadar BDNF dan perbaikan gejala negatif pada skor PANSS dengan nilai $p < 0,05$ (minggu ke-4 = 0,001 dan minggu ke-8 = $< 0,0001$).

Kesimpulan: Pemberian Vitamin C memberikan pengaruh yang signifikan terhadap peningkatan kadar BDNF dan perbaikan skor PANSS gejala negatif pada kelompok perlakuan.

Kata Kunci: Vitamin C, BDNF, Gejala Negatif, Skizofrenia

ABSTRAC

Herwina, Effect of Adjuvant Vitamin C on Brain-Derived Neurotropic Factor (BDNF) Levels and Improvement of Negative Symptoms in Schizophrenic Patients (*dibimbing oleh Andi Jayalangkara Tanra, Kristian Liaury dan Andi Alfian Zainuddin*)

Background: Schizophrenia is a chronic and severe psychiatric disorder that has a negative impact on the lives of sufferers, especially in schizophrenia with negative symptoms. Vitamin C plays an important role in protecting free radical damage in the brain, especially against the clinical improvement of negative symptoms and increased levels of BDNF.

Purpose: This study aims to determine the effect of adjuvant Vitamin C on BDNF levels and improvement of negative symptoms in schizophrenic patients.

Method and Material: This study consisted of 60 schizophrenic patients, with 30 controls, 27 treatments, 3 dropout patients, and was conducted at Hasanuddin University Hospital and its Network Hospital (Special Hospital of Dadi South Sulawesi Province). The ELISA sample examination method was used to examine blood levels of BDNF, and Vitamin C levels before and after administration of vitamin C. In addition, the negative symptoms were measured using the PANSS score.

Result : There was a significant increase in BDNF levels in treatments group compared the control to the at week 4 and 8 with P-value < 0.05 (P-value at week 4 = 0.005 and week 8 = <0.0001) and improvement in PANSS scores for negative symptoms in the treatment groups compared to the controls at weeks 2, 4, and 8 with P < 0.05. (P-value Week 2 = 0.042, week 4 and 8 = <0.0001). Furthermore, there was an increase in serum vitamin C levels in the treatment groups with an initial average value = 4.762 and after 8 weeks = 148.155. There was also a very strong correlation between increased BDNF levels and improvement in negative symptoms on the PANSS score with p < 0.05 (week 4 = 0.001 and week 8 = <0.0001).

Conclusion : The administration of Vitamin C significantly increases BDNF levels and improves the PANSS score for negative symptoms in the treatments compared to the control groups.

Keywords : Vitamin C, BDNF, Negative Symptoms, Schizophrenia

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
ABSTRAK	viii
ABSTRACT.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GRAFIK.....	xiv
DAFTAR SKEMA.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
DAFTAR SINGKATAN.....	xviii
BAB I PENDAHULUAN	
I.1 Latar Belakang.....	1
I.2 Rumusan Masalah.....	5
I.3 Tujuan Penelitian.....	5
I.4 Manfaat Penelitian.....	7
I.5 Hipotesa Penelitian.....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
II.1 Skizofrenia.....	9
II.1.1 Epidemiologi.....	9
II.1.2 Patofisiologi Skizofrenia.....	11
II.1.3 Kriteria Diagnostik.....	17
II.1.4 Skizofrenia Gejala Negatif.....	20
II.2 Vitamin C.....	24
II.2.1 Definisi.....	24

II.2.2 Perananan Vitamin C dan Antipsikotik Atipikal pada skizofrenia.....	25
II.3 Brain Derived Neurotropic Factor (BDNF).....	34
II.3.1 Definisi.....	34
II.3.2 Hubungan BDNF dan skizofrenia.....	36
II.4 Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS).....	40
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP	
III.1 Kerangka Teori.....	42
III.2 Kerangka Konsep.....	43
BAB IV METODE PENELITIAN	
IV.1 Desain Penelitian.....	44
IV.2 Waktu dan Lokasi Penelitian	44
IV.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	44
IV.4 Kriteria Seleksi.....	46
IV.5 Jenis Data dan Instrumen Penelitian.....	47
IV.6 Manajemen Penelitian.....	48
IV.7 Etik Penelitian.....	52
IV.8 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel.....	53
IV.9 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	53
IV.10 Alur Penelitian.....	53
BAB V HASIL PENELITIAN	
V.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	59
V.2 Perbandingan Nilai PANSS Gejala Negative Pada Kelompok Kontrol Dan Kelompok Perlakuan.....	61
V.3 Perubahan Kadar Vitamin C Serum Pada Kelompok Perlakuan.....	63
V.4 Perbandingan Kadar Bdnf Serum Pada Kelompok Perlakuan Dan Kelompok Kontrol.....	63
V.5 Hubungan Antara Nilai Panss Dan Kadar BDNF Serum	

	Pekan Awal Pada Kelompok Perlakuan dan kontrol....	65
BAB VI	PEMBAHASAN	
VI.1	Karakteristik Subjek Penelitian.....	68
VI.2	Analisis nilai PANSS gejala negative dan Vitamin C	70
VI.3	Analisis kadar BDNF serum dan Nilai PANSS gejala Negative.....	76
VI.4	Keterbatasan Penelitian.....	78
BAB VII	KESIMPULAN DAN SARAN	
VII.1	Kesimpulan.....	80
VII.2	Saran.....	80
	DAFTAR PUSTAKA.....	81
	LAMPIRAN.....	89

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1 Karakteristik Lima Sub Domain Utama Gejala Negatif	19
Tabel 2 Studi Asam Askorbat pada pasien skizofrenia	32
Tabel 5.1 Karakteristik Subjek Penelitian	54
Tabel 5.2 Perbandingan Nilai PANSS gejala negatif pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan	60
Tabel 5.3 Perubahan Nilai PANSS Gejala Negative Pada Kelompok Perlakuan Dan Kelompok Kontrol	61
Tabel 5.4 Perubahan Kadar Vitamin C Serum Pada Kelompok Perlakuan	62
Tabel 5.5 Perbandingan Kadar BDNF Serum pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol	63
Tabel 5.6 Perubahan Kadar BDNF Serum Pada Kelompok Perlakuan Dan Kelompok Kontrol	64
Tabel 5.7 Hubungan Antara Nilai PANSS Dan Kadar BDNF Serum Pekan Awal Pada Kelompok Perlakuan Dan Kelompok Kontrol	64
Tabel 5.8 Hubungan Antara Nilai PANSS Dan Kadar BDNF Serum Pekan Ke 4 Pada Kelompok Perlakuan Dan Kelompok Kontrol	65
Tabel 5.9 Hubungan Antara Nilai PANSS Dan Kadar BDNF Serum Pekan Ke 8 Pada Kelompok Perlakuan Dan Kelompok Kontrol	65

DAFTAR GRAFIK

		Halaman
Grafik 1	Perjalanan Gejala Negatif Pasien Skizofrenia	11
Grafik 5.1	Perbandingan Nilai PANSS Gejala Negative Pada Kelompok Kontrol Dan Kelompok Perlakuan	61
Grafik 5.2	Perbandingan kadar BDNF Serum Pada Kelompok Perlakuan Dan Kelompok Kontrol	63
Grafik 5.3	Hubungan Antara Nilai PANSS Dan Kadar BDNF Serum selama 8 Pekan Pada Kelompok Perlakuan Dan Kelompok Kontrol	66

DAFTAR SKEMA

		Halaman
Skema 1	Struktur Asam Askorbat	23
Skema 2	Respon BDNF Setelah Patogenesis Inflamasi Otak	37
Skema 3.1	Kerangka Teori	42
Skema 3.2	Kerangka Konsep	43
Skema 4.1	Alur Penelitian	47

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Persetujuan Subjek enelitian	88
Lampiran 2 Skala PANSS	93
Lampiran 3 Persetujuan ETIK	95
Lampiran 4 Surat Izin Penelitian	96

DAFTAR SIGKATAN

BDNF	<i>Brain Derived Neurotropic Factor</i>
MDA	<i>Malondialdehida</i>
PANSS	<i>Positive And Negative Syndrome Scale</i>
5-HIAA	<i>Asam Asetat 5-Hidroksiindol</i>
ECA	<i>Epidemiological Catchment Area</i>
GABA	<i>Gamma Aminobutyric Acid</i>
GWAS	<i>Genome-Wide Association Studies</i>
DLPFC	<i>Dorsolateral Prefrontal Cortex</i>
VMPFC	<i>Ventromedial Prefrontal Cortex</i>
PFC	<i>Prefrontal Korteks</i>
VTA	<i>Ventrotegmental</i>
NMDA	<i>N-Methyl-D-Aspartate</i>
5-HT_{2A}	<i>5-Hydroxytryptamine 2A</i>
SVCT1	<i>Type 1 Sodium-Dependent Vitamin C Transporters</i>
SVCT2	<i>Type 2 Sodium-Dependent Vitamin C Transporters</i>
GLUT1	<i>Guitamat-1</i>
ROS	<i>Reaksi Oksidatif Stres</i>
GSH.	<i>Glutathione</i>
WBC	<i>White Blood Cel</i>
TD	<i>Tardive Dyskinesia</i>
RCT	<i>Randomized Control Trial</i>
PUFA	<i>Fosfolipid Dan Polyunsaturated Fatty Acid</i>

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Skizofrenia bersifat kompleks, multifaktorial, dan merupakan gangguan kejiwaan kronis dan berat yang banyak dampak negatif bagi kehidupan penderita dan lingkungannya. Perjalanan penyakit skizofrenia dapat diklasifikasikan sebagai penyakit yang berlangsung terus menerus, episodik, dengan atau tanpa gejala residual di antara episode, atau episode tunggal dengan remisi parsial atau sempurna. Skizofrenia merupakan gangguan psikotik yang paling sering terjadi, dimana gejala biasanya muncul pada usia remaja akhir atau dewasa muda yaitu antara 15 - 45 tahun. Prevalensi seumur hidup dari skizofrenia adalah antara 0,3 % hingga 0,7. (Kaplan,2015)

Menurut data Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas) tahun 2018, prevalensi skizofrenia di Indonesia pada tahun 2013 sebesar 1,7% per mil meningkat menjadi 7% per mil pada tahun 2018. Provinsi Sulawesi Selatan menjadi provinsi dengan prevalensi skizofrenia kelima tertinggi di Indonesia, dimana pada tahun 2013 prevalensinya sekitar 1,8% per mil kemudian mengalami peningkatan menjadi 9% per mil pada tahun 2018. (Depkes, 2018)

Gejala negatif adalah komponen utama dari skizofrenia yang menyebabkan sebagian besar kecacatan jangka panjang dan fungsional yang buruk pada pasien dengan gangguan tersebut. Istilah gejala negatif

menggambarkan berkurang atau hilangnya perilaku dan fungsi normal yang berkaitan dengan motivasi dan minat, maupun ekspresi verbal/emosional. Domain gejala negatif skizofrenia biasanya terdiri dari lima tanda ini, yaitu: kurangnya ekspresi emosi, alogia (pengurangan jumlah kata yang diucapkan), *avoliation* (pengurangan aktivitas yang diarahkan pada tujuan karena penurunan motivasi), asosial, dan anhedonia (mengurangi aktifitas yang menyenangkan). (Corell, C.U, Schooler N.R, 2020)

Gejala negatif dapat berupa gejala primer, yakni bagian intrinsik dari patofisiologi skizofrenia, atau gejala sekunder yang berhubungan dengan penyakit penyerta psikiatrik, efek samping pengobatan, atau faktor lingkungan. Sementara gejala negatif sekunder dapat membaik seiring pengobatan gejala penyerta lainnya (yaitu, gejala positif, gejala depresi atau gejala ekstrapiramidal), gejala negatif primer umumnya tidak merespon baik pengobatan antipsikotik yang tersedia saat ini dengan antagonis dopamin D2 atau agonis D2 parsial. Dikarenakan beberapa pasien biasanya kurang memiliki wawasan tentang adanya gejala negatif, sehingga pasien seringkali tidak menghiraukan gejala ini, padahal gejala negatif jelas memerlukan perawatan medis yang sayangnya masih tidak terpenuhi pada skizofrenia, dan perawatan baru yang efektif untuk penanganan gejala ini. (Mark J. Millana, et.al, 2014, Corell, C.U, Schooler N.R, 2020)

Penderita skizofrenia rata-rata mempunyai gaya hidup yang buruk, *sedentary life style*, kurangnya aktivitas fisik, dan asupan makanan yang buruk. Sebagian dari faktor gaya hidup dipengaruhi oleh aspek-aspek dari

gangguan seperti gejala negatif, dan kerentanan terhadap stres (De Hert et.al, 2009).

Beberapa peneliti menyarankan bahwa pengobatan tambahan dengan vitamin dan mineral tertentu dapat bermanfaat untuk orang dengan gangguan kejiwaan, kemungkinan karena adanya mekanisme biologis dimana nutrisi ini dapat memperbaiki gejala klinis terutama gejala negatif pada skizofrenia karena pasien skizofrenia memiliki risiko diet yang buruk. Konsekuensinya, orang dengan skizofrenia sering memiliki spektrum defisiensi vitamin dan mineral, bahkan sebelum diberikan pengobatan antipsikotik. (Arvindakshan, et al, 2003; Figueroa-Mendez & Rivas-Arancibia, 2015; Firth et al., 2017, Yunus 2019)

Asam askorbat sebagai vitamin antioksidan berperan penting dalam melindungi kerusakan akibat radikal bebas di otak. Vitamin C dijumpai di jaringan otak dan area dominan dopamin pada konsentrasi tinggi dibandingkan dengan organ yang lain. Pengobatan skizofrenia dengan Vitamin C akan memiliki implikasi yang sangat besar, karena bila Vitamin C dapat diberikan sebagai tambahan antipsikotik yang efektif, maka hal ini akan menjadi salah satu terapi yang efektif, murah, dan dengan efek samping minimal. (Figueroa-Méndez & Rivas-Arancibia, 2015; Noto et al., 2015, Yunus, 2019)

Beberapa penelitian melaporkan adanya perbaikan gejala negatif berupa pengurangan *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS)

pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi Risperidon dengan penambahan adjuvan vitamin C (Khodaie M, et al 2019; Yusuf, 2019). Penelitian Heiser dkk (2010) pada tikus menyatakan bahwa Vitamin C dalam konsentrasi fisiologisnya dalam seluruh darah tikus mampu melindungi terhadap stres oksidatif yang disebabkan oleh antipsikotik. (Heiser et al., 2010, Moretti M et.al., 2017).

Penelitian di Universitas Shahid Chamran Ahvaz di Iran meneliti pada 18 pria muda sehat yang tidak berolahraga dibagi secara acak menjadi dua kelompok yaitu kelompok yang mengonsumsi Vitamin C sebagai suplemen dan kelompok kontrol. Dimana hasilnya didapatkan tingkat serum BDNF meningkat secara signifikan pada subjek yang mendapat Vitamin C selama satu minggu dibandingkan awal penelitian. (Nazari, 2016)

Penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa peningkatan malondialdehid (MDA) serum dan penurunan kadar askorbat serum pada pasien skizofrenia, efek kebalikan oleh Vitamin C bersama dengan antipsikotik atipikal dibandingkan dengan plasebo dengan antipsikotik atipikal selama 8 minggu (Dakhale et al. 2005). Meskipun mekanisme pastinya tidak diketahui, efek langsung obat pada peroksidasi lipid atau efek tidak langsung melalui perubahan superoksida dan pembentukan radikal hidroksi tidak bisa dikesampingkan. Antipsikotik atipikal seperti clozapine tampaknya meningkatkan asam asetat 5-hidroksiindol (5-HIAA), yang merupakan indikator yang sangat baik dari radikal hidroksil dan superoksida (Blakely et al. 1984; Liu dan Mori 1993).

Oleh karena belum adanya penelitian mengenai pengaruh adjuvan Vitamin C terhadap kadar BDNF dan perbaikan gejala negatif pada pasien skizofrenia yang mendapat terapi antipsikotik tipikal pada manusia dan banyaknya masalah yang timbul sehubungan dengan gejala-gejala klinis skizofrenia, maka peneliti tertarik untuk menelitinya.

I.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah diatas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut “Apakah ada pengaruh adjuvan Vitamin C terhadap kadar BDNF dan perbaikan gejala negatif pasien skizofrenia?”

I.3 Tujuan Penelitian

I.3.1. Tujuan Penelitian Umum

Mengetahui pengaruh adjuvan Vitamin C terhadap kadar BDNF dan perbaikan gejala negatif pasien skizofrenia.

I.3.2 Tujuan Penelitian Khusus

1. Menghitung hasil penilaian Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) gejala negatif pasien skizofrenia pada kelompok kontrol yang mendapat antipsikotik atipikal dosis terapi dan pada kelompok perlakuan yang mendapat antipsikotik atipikal dosis terapi dengan adjuvan Vitamin C pada pekan awal, pekan 2, pekan 4, dan pekan 8.

2. Membandingkan nilai skala PANSS gejala negatif pasien skizofrenia pada kelompok kontrol antipsikotik atipikal dosis terapi dan pada kelompok perlakuan yang mendapat antipsikotik atipikal dosis terapi dengan adjuvan Vitamin C pada pekan awal, pekan 2, pekan 4, dan pekan 8.
3. Menghitung Kadar Vitamin C serum pada kelompok kontrol pasien skizofrenia yang mendapat antipsikotik atipikal dosis terapi dan pada kelompok perlakuan yang mendapat antipsikotik atipikal dosis terapi dengan adjuvan Vitamin C pada pekan awal.
4. Membandingkan Kadar Vitamin C serum pada kelompok kontrol pasien skizofrenia yang mendapat antipsikotik atipikal dosis terapi dan pada kelompok perlakuan yang mendapat antipsikotik atipikal dosis terapi dengan adjuvan Vitamin C pada pekan awal.
5. Membandingkan Kadar Vitamin C serum pada kelompok perlakuan yang mendapat antipsikotik atipikal dosis terapi dengan adjuvan Vitamin C pada pekan awal dan pekan 8.
6. Menghitung kadar BDNF serum pada kelompok kontrol pasien skizofrenia yang mendapat antipsikotik atipikal dosis terapi pada pekan awal, pekan 4 dan pekan 8.
7. Membandingkan kadar BDNF serum pada kelompok kontrol pasien skizofrenia yang mendapat antipsikotik atipikal dosis terapi pada pekan awal, pekan 4 dan pekan 8.
8. Menghitung kadar BDNF serum pada kelompok perlakuan pasien

- skizofrenia yang mendapat antipsikotik atipikal dosis terapi dan adjuvan vitamin C terapi pada pekan awal, pekan 4 dan pekan 8.
9. Membandingkan kadar BDNF serum pada kelompok perlakuan pasien skizofrenia yang mendapat antipsikotik atipikal dosis terapi pada pekan awal, pekan 4 dan pekan 8.
 10. Membandingkan nilai skala PANSS gejala negative dan kadar BDNF serum pada kelompok kontrol yang mendapat antipsikotik atipikal dosis terapi dengan kelompok perlakuan yang mendapat antipsikotik atipikal dosis terapi dan adjuvant vitamin C selama 8 pekan.

I.4. Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah tentang pengaruh pemberian terapi antipsikotik atipikal dosis terapi dan vitamin C terhadap perbaikan gejala negatif serta peningkatan kadar *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) pasien skizofrenia.
2. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar penelitian lebih lanjut dalam bidang psikiatri biologi.

I.5. Hipotesa Penelitian

- Kadar BDNF yang meningkat dikaitkan dengan gejala negative yang membaik pada pasien skizofrenia setelah pemberian terapi antipsikotik atipikal dosis terapi dan adjuvan vitamin C

dibandingkan dengan antipsikotik atipikal tanpa adjuvan vitamin C.

- Skor PANSS gejala negatif yang menurun dikaitkan dengan gejala klinis yang membaik pada pasien skizofrenia setelah pemberian terapi antipsikotik atipikal dosis terapi dan adjuvan vitamin C dibandingkan dengan antipsikotik atipikal tanpa adjuvan vitamin C.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 SKIZOFRENIA

II.1.1 Epidemiologi

Skizofrenia merupakan salah satu gangguan jiwa yang umumnya berlangsung kronik dan berulang sehingga sering memerlukan intervensi klinis secara terus-menerus. Dalam penelitian yang dilakukan oleh *Epidemiological Catchment Area (ECA)* yang didanai oleh *National Institute of Mental Health*, melaporkan bahwa prevalensi penderita skizofrenia seumur hidup di Amerika adalah 0,6 - 1,9 % dari populasi total. (Kaplan dan saddock, 2015)

Diagnosis skizofrenia umumnya terjadi pada orang dewasa muda (atau pada akhir masa remaja) dengan onset pada pria berkisar antara usia 18-25 tahun sedangkan pada wanita usia 25-35 tahun (American Psychiatry association, 2013). Onset yang jarang dapat terjadi pada usia dini (early onset schizophrenia) dan pada usia lanjut diatas 40 tahun (late onset schizophrenia). (Vahia et.al.2010).

Menurut Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, prevalensi skizofrenia di Indonesia pada tahun 2013 sebesar 1,7% per mil meningkat menjadi 7% per mil pada tahun 2018. Provinsi Sulawesi Selatan menjadi provinsi dengan prevalensi skizofrenia keenam tertinggi di Indonesia, dimana pada tahun 2013 prevalensinya sekitar 1,8% per

mil kemudian mengalami peningkatan menjadi 9% per mil pada tahun 2018. (Depkes, 2018).

Skizofrenia ditandai dengan gejala positif dan gejala negatif yang heterogen. Perbedaan antara gejala positif dan negatif pertama kali dicetuskan oleh bagian neurologi dan kemudian diadopsi dalam dunia psikiatri, dimana pada kasus skizofrenia, perbedaan ini sesuai dengan pengamatan klinis, sehingga memungkinkan gangguan ini dijelaskan dalam istilah domain gejala. Sementara gejala positif mencerminkan kelebihan atau distorsi fungsi normal (misalnya Delusi, halusinasi, perilaku tidak teratur), gejala negatif mengacu pada berkurang atau hilangnya perilaku normal yang terkait dengan motivasi dan minat (misalnya anhedonia, asosialitas) atau ekspresi (misalnya, kurangnya ekspresi emosi, alogia). Gejala negatif adalah komponen inti dari skizofrenia yang menyebabkan sebagian besar morbiditas jangka panjang dan fungsional yang buruk pada pasien dengan gangguan ini. Terkait dengan defisiensi signifikan dalam motivasi, komunikasi, pengaruh, dan fungsi sosial, gejala negatif adalah konsep multi-dimensi yang mungkin memiliki dampak yang berbeda pada hasil fungsionalnya. (Corell C.U, & Schooler N.R, 2020)

Prevalensi gejala negatif bervariasi sesuai dengan definisi terminologi yang digunakan, klinisi harus memperhatikan bahwa hingga 60% pasien skizofrenia memiliki gejala negatif yang menonjol atau

dominan yang relevan secara klinis dan membutuhkan pengobatan tertentu sesuai dengan gejala yang diderita

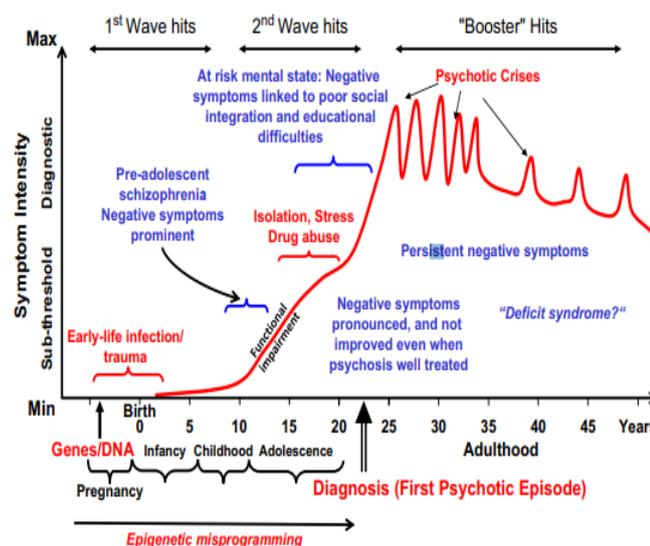
II.1.2 Patofisiologi Skizofrenia

Beberapa penelitian mengemukakan hubungan beberapa etiologi sehingga menyebabkan neurobiologis pada skizofrenia. Hubungan itu antara lain adalah infeksi prenatal (first hit) dimana dengan gen rentan tertentu akan menyebabkan inflamasi dan terjadi perubahan neurobiologis dan proses tersebut akan berlanjut apabila pada masa dewasa seseorang terpapar faktor-faktor seperti trauma, stressor sosial, dan aktivasi inflamasi (secondary hit) sehingga akan menginduksi perubahan neurobiologis lebih lanjut oleh karena proses neuroimunologis seperti penurunan neurogenesis, peningkatan sinyal glutaminergik penurunan aktivitas GABA, penurunan myelinisasi, dan banyak aktivitas reseptor lainnya yang akan berujung pada fase psikosis dari skizofrenia (Anderson dan Maes,2013, Yudhantar YS, 2018).

Interaksi antara genetik dan lingkungan sangat berperan dalam munculnya skizofrenia. Munculnya gejala klinis pada skizofrenia seperti gejala positif dan negative dikarenakan adanya gangguan pada fungsi sistem neurotransmitter tertentu, maka dapat diambil suatu kesimpulan bahwa interaksi kompleks antara genetik dan lingkungan berperan dalam munculnya proses tersebut.

II.1.2.1 Faktor Genetika

Studi genetik yang dilakukan pada kembar monozigot menunjukkan bahwa kejadian skizofrenia terjadi sebesar 40-50% jika kembarannya juga menderita skizofrenia. Pada kembar dizigot, angka ini turun menjadi 10-15%. Studi genetika menunjukkan adanya predisposisi genetik yang kuat pada skizofrenia. Pada studi genetic genome-wide association studies (GWAS) menunjukkan bahwa munculnya skizofrenia bersifat poligenik. Studi tersebut menunjukkan sebanyak 108 single polymorphisme mempunyai asosiasi kuat dengan skizofrenia. Sebagian gen tersebut berperan pada neurotransmisi glutamat dan dopamine. (schizophrenia working group of the psychiatric genomic consortium,2014)



Grafik 1. Perjalanan Gejala negatif pasien skizofrenia.

Sumber Mark J. Millana, n , et al (2014). Negative symptoms of schizophrenia: Clinical characteristics, pathophysiological substrates, experimental models and prospects for improved treatment. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.03.008>

Skizofrenia disebabkan oleh pola kompleks faktor genetik, epigenetik, perkembangan dan lingkungan, dikenal saat episode psikotik pertama yang terdefinisi dengan baik (sesuai dengan gejala positif). Hal ini biasanya terjadi pada masa remaja akhir/dewasa muda, kasus dari skizofrenia "onset dini" (13-18 tahun) dan bahkan skizofrenia onset masa kanak-kanak (di bawah usia 13 tahun). Setelah ditetapkan, remisi jarang terjadi (mungkin 10-15% subjek sembuh setelah episode pertama), dan perjalanan penyakit berfluktuasi yang diselingi oleh krisis psikotik. Istilah "sindrom defisit" telah digunakan untuk subjek yang sebagian besar bermanifestasi sebagai gejala negative (mungkin sampai sepertiga pada fase kronis): namun, ini tidak diterima secara universal dan kurangnya gejala psikosis pada awal masuk menunjukkan bahwa gangguan tersebut *tidak akan* menjadi skizofrenia. Selain gejala psikotik sementara dan sub-diagnostik di banyak (meskipun tidak semua) subjek berisiko tinggi, fase prodromal disertai dengan gejala negatif yang menonjol, serta gangguan kognisi sosial, neurokognitif dan defisit suasana hati. (Mark J. Millana, et al 2014)

Penelitian-penelitian genetika terbaru telah memberikan bukti yang kuat bahwa terdapat setidaknya sembilan area kromosom yang berhubungan dengan gangguan skizofrenia yaitu : 1q, 5q, 6p, 6q, 8p, 10p, 13q, 15q, dan 22q. penelitian selanjutnya terhadap area-area kromosom ini memperlihatkan beberapa gen yang berhubungan kuat

dengan skizofrenia antara lain yaitu α -7 *nicotinic receptor*, DISC 1, GRM 3, SCZD1 181510 pada kromosom 5q23-q35, COMT 116970 pada kromosom 22q11,21 yang berfungsi dalam *encoding* dopamin, NRG 1, RGS 4, dan G 72. Penelitian terbaru mengungkapkan bahwa mutasi yang terjadi pada gen-gen *dystrobrevin* (DTNBP1) dan *neureglin* 1 berhubungan dengan gambaran atau gejala negatif dari skizofrenia. Hal ini dapat menjelaskan mengapa ada gradasi tingkat keparahan dari ringan sampai berat pada orang-orang yang mengalami gangguan ini, dan mengapa resiko untuk mengalami skizofrenia semakin tinggi dengan semakin banyaknya jumlah anggota keluarga yang memiliki riwayat mengalami gangguan ini (Maramis, 1998; Kaplan, 2015; Omim 2016).

Salah satu neurotropin yang diperkirakan berperan dalam gangguan aktivitas dopamine ini adalah brain derived neurotropic factors (BDNF). BDNF berperan dalam perkembangan neuronal dan plastisitas (Notaras et.al.2015). Gangguan pada protein menyebabkan disregulasi dopamine yang diperkirakan sebagai salah satu penyebab kerentanan skizofrenia pada individu. Beberapa polimorfisme genetik BDNF yang diperkirakan berhubungan dengan kerentanan individu teradap skizofrenia antara lain terdapat pada rs625, G196A, dan Val66Met. Di antara polimorfisme genetik tersebut, polimorfisme Val66Met lebih sering diteliti dan diperkirakan sebagai salah satu penyebab utama

munculnya kerentanan dan gejala skizofrenia. (Libman-sokolowska et al, 2015).

II.1.2.2 FAKTOR NEUROTRANSMITER

Gangguan jaringan frontokortiko-temporal secara konsisten telah dikaitkan dengan gejala negatif, sementara gangguan loop kortiko-striatal sangat terlibat dalam amotivasi dan anhedonia antisipatif. Seperti yang digambarkan dibawah ini, sub-domain gejala negatif ini mencerminkan gangguan operasi beberapa jalur yang berbeda secara anatomis dan fungsional (namun saling bergantung dan berinteraksi) yang berjalan dari korteks prefrontal (PFC) ke striatum dorsal atau ventral. Dari daerah terakhir, jalur proyek ke sub-regio pallidum yang melalui inti thalamus dan dopaminergik dari daerah ventrotegmental (VTA), menutup loop proyeksi kembali ke daerah PFC. Nukleus accumbens, yang juga berada di bawah pengaruh amigdala, merupakan wilayah inti untuk modulasi penghargaan/reward dan pemrosesan emosional. Beberapa daerah serebral lain yang terlibat dalam gejala negatif tidak ditampilkan, dan thalamus telah dipindahkan secara anatomis untuk visibilitas yang lebih baik. Serat glutamatergic yang menghubungkan berbagai wilayah PFC tidak ditampilkan karena alasan kejelasan gambar, atau proyeksi dari PFC ke VTA. Banyak neurotransmitter yang terlibat dalam gejala negatif, seperti amotivasi / anhedonia antisipatif.

II.1.2.2.1 Hipotesis Dopamin

Etiologi biokimia skizofrenia belum diketahui secara pasti. Hipotesis yang paling banyak yaitu terjadinya peningkatan aktivitas dopamine sentral. Munculnya gejala positif pada skizofrenia diakibatkan oleh hiperaktivitas neuron dopaminergic pada jaras mesolimbic terutama pada reseptor D2. Hipoaktivitas dopamine pada mesokorteks menyebabkan munculnya gejala negatif, afektif dan kognitif. Hipoaktivitas dopamine pada dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) juga menyebabkan gejala negative dan kognitif. Hipoaktivitas dopamine pada ventromedial prefrontal cortex (VMPFC) menyebabkan gejala negative dan afektif (Stahl, 2013)

II.1.2.2.2 Hipotesis Glutamat

Glutamat adalah neurotransmitter rangsang utama dalam sistem saraf pusat dan kadang-kadang dianggap sebagai "saklar utama" otak, karena ia dapat meningkatkan dan menghidupkan hampir semua neuron SSP. Sintesis, metabolisme, regulasi reseptor, dan jalur utama glutamat sangat penting untuk fungsi otak. (stahl, 2013)

Fenisiklidin dan ketamin bekerja menghambat kanal ion reseptor glutaminergik N-methyl-D-aspartate (NMDA). Ia menyebabkan hipofungsi NMDA dan mencetuskan psikosis. Psikosisnya tidak hanya berbentuk simpton positif skizofrenia tetapi, pada beberapa pasien, terjadi keadaan yang mirip dengan defisit skizofrenia atau psikosis deteriorasi kronik. (amir, 2017)

II.1.2.2.3 Hipotesis Serotonin dan Norepinefrin

Teori lain yaitu peningkatan serotonin di susunan saraf pusat (terutama 5-HT_{2A}) dan kelebihan norepinefrin di forebrain limbik (terjadi pada beberapa penderita skizofrenia). Saat ini beberapa hipotesis menyatakan bahwa serotonin yang berlebihan merupakan penyebab dari simtom positif dan simtom negatif dari skizofrenia. Aktivitas antagonis serotonin dari clozapin dan antipsikotik generasi kedua lainnya memiliki efektivitas dari clozapin untuk menurunkan gejala-gejala positif pada pasien-pasien kronik. (Kaplan and Sadock, 2015).

II.1.3. Kriteria Diagnostik

Kriteria diagnosis berdasarkan *Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorder, Fifth Edition* (DSM-5), kriteria untuk menegakkan diagnosis skizofrenia harus memenuhi kriteria :

A. Jika ada dua atau lebih gejala dibawah ini, dimana gejala ini tampak secara signifikan selama periode 1 bulan (atau kurang jika dilakukan terapi yang berhasil) dan sedikitnya satu dari gejala nomor 1,2, atau 3 :

1. Waham
2. Halusiasi
3. Bicara yang kacau (contoh: sering asosiasi longgar dan inkoheren)
4. Perilaku katatonik atau aneh

5. Simptom negatif (emosi yang hilang, atau penarikan diri)

- B. Adanya gangguan secara fungsi penting sejak onset gangguan dialami, gangguan fungsi satu atau lebih dalam kehidupan, seperti dalam pekerjaan, hubungan interpersonal, atau perawatan diri, yang mana ditandai dengan sebelum mencapai onset kejadian (atau onsetnya pada masa remaja atau dewasa muda, adanya kegagalan dalam tingkat hubungan interpersonal, pendidikan, dan fungsi pekerjaan)
- C. Gejalanya berlangsung persisten minimal 6 bulan. Periode 6 bulan ini harus mencakup sedikitnya 1 bulan dari gejala (atau kurang akibat efek pengobatan) yang dijumpai pada kriteria A dan juga termasuk gejala sisa, keluhan yang nampak berupa gejala negatif atau dua atau lebih gejala yang ada pada kriteria A.
- D. Gangguan skizoafektif dan depresi atau gangguan bipolar dengan psikotik dikesampingkan jika 1) Tidak ada gambaran depresi mayor atau episode manik yang terjadi pada fase aktif ini, atau 2), Terjadi episode mood selama fase aktif, yang menunjukkan gejala minimal atau sebagian besar pada fase aktif atau gejala sisa pada penyakit saat ini.
- E. Gangguan ini tidak diakibatkan oleh efek psikologi dari penggunaan obat seperti penyalahgunaan obat atau kondisi medis lain.

F. Jika ada riwayat gangguan spektrum autisme atau gangguan komunikasi pada masa anak, diagnosis tambahan skizofrenia dibuat jika ada gejala dominan halusinasi atau waham minimal 1 bulan (atau kurang jika dengan keberhasilan pengobatan).

Beberapa gejala harus persisten secara berkelanjutan selama periode sedikitnya 6 bulan. Gejala prodromal sering mendahului pada fase aktif dan diikuti dengan gejala sisa yang ditandai dengan ringannya atau batas ambang mulai adanya halusinasi atau waham. Penderita bisa menampilkan kepercayaan disertai ideas of reference atau magis, mereka bisa memiliki persepsi yang tidak seperti biasanya (merasakan kehadiran seseorang yang tidak bisa dilihat nyata), katakatanya mungkin tidak bisa dimengerti dan samar-samar, dan kebiasaan yang aneh tetapi tidak jelas. Gejala negatif sering pada masa prodromal ini dan dapat menjadi 11 berat. Individu yang aktif secara sosial dapat menjadi menarik diri dari kebiasaannya. Gejala-gejala ini sering menjadi pertanda awal dari penyakit skizofrenia.

Gangguan mood juga sering terdapat pada skizofrenia dan mungkin bersamaan dengan fase aktifnya. Diagnosis skizofrenia memerlukan adanya tanda halusinasi atau waham pada saat tidak adanya episode gangguan mood. Episode gangguan mood secara keseluruhan bisa terjadi hanya minimal dari fase aktif atau fase residual pada skizofrenia.

II.1.4. Gejala Negatif pada skizofrenia

Karakteristik besar gejala skizofrenia dapat dibagi menjadi tiga kategori, yaitu : gejala positif berupa pikiran-pikiran atau persepsi-persepsi yang tidak biasa, antara lain halusinasi, delusi, kekacauan pikiran, atau gangguan psikomotor, gejala negatif berupa berbagai perilaku deficit, dan gejala kognitif berupa gangguan atensi, gangguan pengolahan informasi dan gangguan pikiran.

Gejala negatif pada skizofrenia sering didefinisikan sebagai gejala yang menggambarkan penurunan secara kuantitas dan kualitatif dari kapasitas mental atau penurunan kualitas terhadap suatu pengalaman. Tanda dari gejala negatif sangat bervariasi tetapi pada dasarnya ditandai dengan afek datar/tumpul, apatis, anhedonia, penarikan diri dari sosial, dan alogia.

Tabel 1 Karakteristik dari lima sub-domain utama gejala negatif.

Sub-domain (istilah alternatif)	Karakteristik inti
Afek tumpul (afek mendatar, ekspresi tumpul)	Pengurangan intensitas dan rentang ekspresi emosional yang diwujudkan melalui komunikasi verbal dan non-verbal termasuk intonasi (prosodi), ekspresi wajah, gerakan tangan dan gerakan tubuh.

Alogia (kemiskinan bicara)	Jumlah bicara berkurang, berkurangnya pembicaraan spontan dan hilangnya kefasihan percakapan.
Amotivasi (kehilangan kemauan)	Kekurangan dalam inisiasi dan pemeliharaan perilaku yang memiliki tujuan seperti bekerja, belajar, olahraga, kebersihan pribadi dan tugas sehari-hari, terutama saat perilaku tersebut membutuhkan upaya (kognitif atau fisik) dan pengaturan signifikan. Kekurangan keinginan untuk melakukan kegiatan semacam itu. Terkait dengan sikap apatis dan kekurangan energi.
Anhedonia (Pengurangan kemampuan untuk mengalami atau mengantisipasi kesenangan)	Gangguan dalam menginginkan hadiah, rekreasi, atau pengalaman menyenangkan (“ingin”) lebih jelas (anhedonia antisipatif) dibandingkan apresiasi (“menyukai”) pengalaman tersebut (anhedonia consummatory)
Asosialitas (penarikan sosial)	Menurunnya minat, motivasi, dan penghargaan terhadap interaksi sosial dengan orang lain, seperti keluarga dan teman. Juga, hilangnya minat pada

hubungan intim (seksual) terlepas dari masalah somatik. Untuk anak-anak, mungkin terkait dengan hilangnya minat bermain bersama.

Gejala negatif pada skizofrenia, seperti efek tumpul, penarikan emosi, hubungan buruk, kepasifan dan penarikan sosial apatis, kesulitan berpikir abstrak, pemikiran stereotip dan kurangnya spontanitas, umumnya dianggap sebagai pengurangan dalam fungsi normal dan berhubungan dengan periode lama rawat inap dan fungsi sosial yang buruk. Tentu saja, pasien akan mengalami gangguan dalam kemampuan mereka untuk berinteraksi dengan orang lain ketika gejala positif mereka di luar kendali, tetapi tingkat gejala negatif mereka sebagian besar akan menentukan apakah pasien dengan skizofrenia dapat hidup mandiri, mempertahankan hubungan sosial yang stabil, atau masuk kembali ke tempat kerja. Meskipun skala penilaian formal dapat digunakan untuk mengukur gejala negatif dalam studi penelitian, dalam praktik klinis mungkin lebih praktis untuk mengidentifikasi dan memantau gejala negatif dengan cepat hanya dengan pengamatan saja atau dengan beberapa pertanyaan sederhana. (Stahl,2013)

Gejala negatif sulit diidentifikasi dan diobati. Pada fase prodromal dan fase akut sering gejala negatif tidak nampak karena tertutupi oleh kurangnya insight pasien, dan gejala positif yang dominan. Hal ini menyebabkan

tertundanya intervensi. Walaupun sulit ditentukan tetapi gejala negatif biasanya timbul sebelum gejala positif sehingga hendaknya gejala negatif diikutkan dalam durasi perjalanan penyakit skizofrenia. Walaupun sulit diidentifikasi pada awal penyakit gejala negatif cenderung timbul sebelum gejala positif. Gejala negatif tidak hanya terdapat pada skizofrenia tetapi pada gangguan lain seperti depresi, penyakit parkinson, alzheimer, dan juga pada populasi umum. Walaupun demikian prevalensi terbesar terdapat pada skizofrenia. Sekitar 50% pasien masih menderita gejala negatif setelah episode awal skizofrenia dan 25% akan berkembang menjadi 10 Gejala negatif yang menetap.

Gejala negatif dihipotesiskan menyebabkan perburukan fungsi sosial dibandingkan dengan gejala positif. Gejala negatif sering dikaitkan dengan buruknya perjalanan penyakit dan disabilitas yang diakibatkan. Gejala negatif dibagi menjadi dua subtipe. Yang pertama adalah gejala negatif primer, dimana gejala ini sudah merupakan bagian intrinsik dari skizofrenia dan kedua gejala negatif sekunder yang mana gejala ini dapat merupakan akibat dari pemakaian obat antipsikotik. Gejala negatif primer lebih sulit diobati dibandingkan yang sekunder (Kaplan,2015)

Penyebab dari symptom negatif pada skizofrenia dapat terjadi secara primer atau sekunder:

a. Primer

Adalah penurunan yang disebabkan perjalanan penyakit skizofrenia itu sendiri, sehingga memunculkan symptom negatif

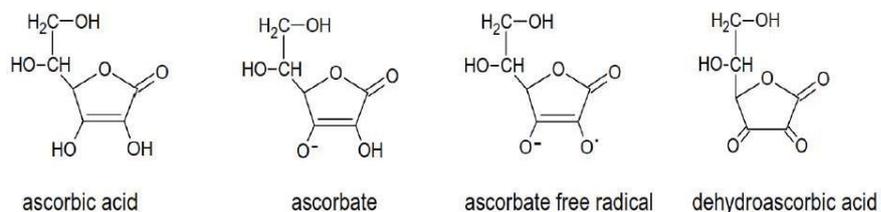
b. Sekunder

Adalah EPS (extrapyramidal symptom) yang diakibatkan karena pemakaian obat antipsikotik, symptom depresi yang muncul pada penderita, maupun environmental deprivation (penyingkiran dari lingkungan) yang dialami ketika seseorang didiagnosis menderita skizofrenia.

II.2. Vitamin C

II.2.1. Definisi

Vitamin C, juga dikenal sebagai Asam askorbat, adalah vitamin yang larut dalam air yang berperan dalam berbagai fungsi vital. Struktur kimia asam askorbat meliputi gugus hidroksil enolat, tautomer α -hidroksiketone, yang memberikan kemampuan reduksi dan sifat asam pada senyawa ini. Asam askorbat stabil dalam bentuk keringnya; namun, cepat teroksidasi dalam larutan dan saat terkena udara atau panas. Pada mamalia, pada pH fisiologis, deprotonasi terjadi pada gugus hidroksil C3, membentuk anion askorbat, bentuk endogen dari molekul ini. (Kocot J, 2017)



Skema 1. Struktur Asam Askorbat

Sumber: Kocot J, Kocot DL, Kielczykowska M, Musik I, Kurzepa J. Does Vitamin C Influence Neurodegenerative Diseases and Psychiatric Disorders? *Nutrients* 2017, 9, 659: 1-29.

Mayoritas mamalia mensintesis askorbat dari glukosa melalui serangkaian reaksi enzimatik. Namun, manusia tidak mensintesisnya karena gen nonfungsional L-gulono-c-lactone oksidase, enzim wajib untuk tahap akhir biosintesis askorbat. Mengingat ketersediaan tinggi senyawa ini dalam makanan dan suplemen makanan, mutasi harusnya tidak menimbulkan masalah bagi organisme yang tidak dapat mensintesisnya. Selain tersedia secara luas, askorbat mudah diserap oleh transporter usus dependen natrium yang disebut *type 1 sodium-dependent vitamin C transporters* (SVCT1) [3]. Setelah diserap, askorbat didistribusikan ke seluruh jaringan, dengan konsentrasi lebih tinggi yang ditemukan di kelenjar adrenal, otak, dan sumsum tulang belakang.

II.2.2 Peranan Vitamin C dan Antipsikotik Atipikal pada Skizofrenia

Adanya defisiensi vitamin C dapat memperburuk gejala skizofrenia dan bahwa dosis besar vitamin ini dapat memperbaiki kelainan metabolik utama yang mempengaruhi sebagian orang untuk mengembangkan penyakit ini.

Perjalanan di mana askorbat memasuki sistem saraf pusat (SSP) melibatkan transport lambat dari serum ke cairan serebrospinal (CSF) melintasi epitel pleksus koroid, melalui *type 2 sodium-dependent vitamin C transporters* (SVCT2). Jika dehidroaskorbat darah (bentuk askorbat teroksidasi) terdapat dalam jumlah besar, maka dapat dengan cepat memasuki SSP melalui transporter glukosa (GLUT1) yang ada di endotel

sawar darah otak. Setelah berada di CSF, askorbat atau dehydroascorbate masuk ke neuron masing-masing melalui SVCT2 atau GLUT1; dehydroascorbate kemudian direduksi menjadi askorbat dan disimpan. Sel glia memperoleh askorbat dengan mereduksi dehydroascorbate, diserap oleh GLUT1. (Harrison FE,2009)

Askorbat diperlukan untuk beberapa proses fisiologis dalam tubuh manusia. Misalnya, dopamin β -hidroksilase, enzim yang mengkatalisis konversi dopamin menjadi norepinefrin, menggunakan askorbat sebagai kofaktor. Selain bertindak sebagai kofaktor enzimatik, askorbat adalah agen pereduksi dan pengikis radikal bebas. Senyawa ini dapat berinteraksi dan menstabilkan radikal bebas yang dihasilkan selama metabolisme sel, mencegah oksidasi biomolekul dan berbagai jenis kerusakan biologis, seperti kematian sel. Penting untuk disebutkan bahwa deregulasi keseimbangan redoks seluler dikaitkan dengan proses degeneratif dan efek neurotoksik yang dihasilkan akibat pelepasan glutamat yang berlebihan, yang terlibat dalam sejumlah kondisi neuropatologis, seperti penyakit Huntington, penyakit Alzheimer, penyakit Parkinson, epilepsi, skizofrenia, dan gangguan depresi berat.

Akibatnya, banyak yang tertarik dalam masalah defisiensi Vitamin C, serta pengobatan Vitamin C dalam penyakit sistem saraf, yang diamati selama bertahun-tahun. Toksisitas biasanya, tidak terjadi karena Vitamin C larut dalam air dan secara teratur diekskresikan oleh tubuh. Kelebihan asam askorbat yang diekskresikan dalam urin memberikan hasil tes

positif palsu untuk glukosa. Kadar Vitamin C yang tinggi mengganggu penyerapan tembaga. Vitamin C harus dihindari oleh mereka yang menderita batu ginjal, karena dapat dikonversi menjadi oksalat. Namun beberapa penelitian menunjukkan bahwa Vitamin C hanya mengalami transformasi dalam urin setelah urin dikeluarkan dari tubuh. (Khalid Iqbal, Khan, & Khattak, 2004).

Seperti yang disebutkan sebelumnya, askorbat dapat bereaksi dengan berbagai spesies oksigen reaktif (ROS) untuk menetralkan atau menurunkan reaktivitasnya. Semakin banyak bukti yang menunjukkan keseimbangan yang terganggu antara homeostasis pro-oksidan/ antioksidan serta terjadinya stres oksidatif pada skizofrenia. Bukti praklinis mengungkapkan bahwa glutathione (GSH) defisit selama perkembangan otak menginduksi perilaku seperti skizofrenia pada tikus dewasa. Dilaporkan bahwa tikus dengan defisit GSH sementara menunjukkan kinerja labirin air yang buruk, gangguan diskriminasi tempat di papan tempat tinggal dengan isyarat visual atau penciuman terdistribusi, dan lebih banyak kesalahan memori kerja di labirin radial ketika beberapa isyarat penciuman ada. Data ini menunjukkan bahwa defisiensi sistem antioksidan dan stres oksidatif cukup untuk menimbulkan diskriminasi penciuman dan gangguan kognitif (perilaku mirip skizofrenia) pada hewan pengerat. Menariknya, penelitian yang sama menjelaskan bahwa sintesis askorbat meningkat untuk mengkompensasi defisit GSH. (Moretti, 2017 dan Cabungcal JH, 2007).

Pasien dengan skizofrenia telah dilaporkan mengalami penurunan kadar askorbat dalam serum ($0,75 \pm 0,21$ mg/dL) dan leukosit [$24,05 \pm 4,69$ g/108 sel darah putih (WBC)] dibandingkan dengan kontrol sehat (serum: $1,26 \pm 0,43$ mg/dL; leukosit: $28,32 \pm 4,20$ g/108 WBC). Dalam penelitian lain, pasien dengan skizofrenia memiliki kadar askorbat puasa yang lebih rendah dan ekskresi askorbat urin yang lebih rendah setelah 1 g beban asam askorbat oral. Studi yang sama menyelidiki kadar askorbat serum dalam kelompok terpisah pasien skizofrenia versus kontrol setelah suplementasi dengan asam askorbat selain pengobatan antipsikotik. Para penulis menemukan bahwa kadar askorbat plasma serupa pada kedua kelompok, tetapi ekskresi urin lebih rendah di antara sampel pasien, menunjukkan gangguan metabolisme asam askorbat pada skizofrenia. Kadar askorbat SERUM juga ditemukan menurun di antara 14 pasien rawat inap India dengan skizofrenia ($0,2904 \pm 0,196$ mg/L) bila dibandingkan dengan subjek kontrol ($0,8078 \pm 0,51965$ mg/L).

Dalam studi 8-minggu double-blind, plasebo terkontrol dengan 40 pasien skizofrenia, pemberian plasebo ditambah antipsikotik secara signifikan menurunkan malondialdehida serum (indikasi stres oksidatif) dan peningkatan kadar askorbat SERUM ($20,41 \pm 2,84$ pada awal vs. $22,79 \pm 2,27$ setelah 8 minggu pengobatan). Dalam studi yang sama, pemberian asam askorbat (500 mg/hari) dan antipsikotik atipikal bersamaan menimbulkan hasil yang sama, tetapi askorbat SERUM mencapai kadar yang lebih tinggi ($21,51 \pm 2,84$ μ M/L pada awal vs. $33,54 \pm 2,84$ μ M/L).

setelah 8 minggu pengobatan). Terapi kombinasi ini juga memperbaiki skor psikiatri yang menunjukkan kecurigaan, kebencian, kegembiraan, dan perhatian somatik dibandingkan dengan plasebo yang ditambah antipsikotik atipikal. Hebatnya, Heiser et al. mendemonstrasikan bahwa obat antipsikotik (olanzapine, haloperidol, dan clozapine) menyebabkan pembentukan ROS secara signifikan lebih tinggi di seluruh darah tikus, suatu efek yang dicegah dengan pemberian asam askorbat. Konsisten dengan temuan ini, laporan kasus menunjukkan manfaat substansial dari penambahan asam askorbat ke pengobatan konvensional dengan neuroleptik untuk pasien skizofrenia kronis berusia 37 tahun. Selain itu, Beauclair et al. melakukan uji coba label terbuka selama 8 minggu dengan peningkatan dosis asam askorbat secara progresif di antara pasien dengan gejala sisa skizofrenia terlepas dari pengobatan antipsikotik. Sepuluh dari 13 pasien menunjukkan peningkatan pada skor global klinis, terutama pada domain gejala positif. Selain itu, kadar askorbat plasma meningkat dari rata-rata kadar dasar 0,47 mg/100 mL menjadi rata-rata 1,08 mg/100 mL setelah 4 minggu dan 1,10 mg/100 mL setelah 8 minggu pengobatan. (Moretti, 2017)

Asam askorbat (vitamin C) adalah vitamin antioksidan dan memainkan peranan penting dalam melindungi kerusakan akibat radikal bebas di dalam tubuh. Dijumpai di dalam jaringan otak dan daerah dominan dopamine dalam konsentrasi yang lebih tinggi dibandingkan dengan organ lain. Ginkgo biloba, ekstrak daun ginkgo biloba juga memiliki sifat

antioksidan dan telah ditemukan untuk meningkatkan sirkulasi otak pada tingkat mikrovaskular kemungkinan meningkatkan perbaikan pada skizofrenia. Pengobatan jangka panjang dengan antipsikotik dikaitkan dengan berbagai macam gangguan motorik, termasuk *tardive dyskinesia* (TD). Kedua *dopamine-receptor super sensitivity* dan neurotoksisitas *oxidative stress-induced* pada sistem nigrostriatal disarankan untuk terlibat dalam patogenesisnya. Hormon pineal melatonin adalah antioksidan kuat dan melemahkan aktivitas dopaminergik di pelepasan striatum dan dopamin dari hipotalamus. Demikian, pengobatan dengan agen antioksidan mungkin memiliki efek menguntungkan untuk kedua pengobatan gejala psikotik serta pencegahan TD. Kami menemukan 2 *Randomized Control trial* (RCT) pada vitamin C: ditemukan peningkatan fungsi umum dan mengurangi efek samping (mengurangi serum *malondialdehyde* (MDA), peroksidasi lipid ketika ditambahkan olanzapine (10 mg), quetiapin (200 mg) atau ziprasidon (40 mg) setelah 8 minggu. Satu studi tanpa antipsikotik tidak menemukan efek pada kognisi atau fungsi motorik setelah 10 hari. Kedua studi melaporkan tidak ada efek samping dari pemberian vitamin C. (Hoenders et al., 2018)

Fosfolipid dan *polyunsaturated fatty acid* (PUFA), yang dikenal sebagai elemen struktural penting dari membran sel *Central Nervus System* (CNS), telah juga digambarkan sebagai sangat rentan terhadap peningkatan produksi radikal bebas serta penurunan pertahanan antioksidan. Selain itu, hubungan yang signifikan di antara gejala negatif

yang terjadi di episode psikotik pertama, oksidatif stres, penurunan konten PUFA, dan peningkatan kadar peroksidasi lipid telah dilaporkan (Schiavone & Trabace, 2018)

Pada sebuah studi prospektif, *double-blind placebo-controlled*, dari empat puluh pasien rawat jalan di India, Dakhale dkk. meneliti suplemen vitamin C (500 mg/hari) selama delapan minggu pada pasien dengan skizofrenia yang menggunakan antipsikotik generasi kedua. Studi ini menemukan bahwa dalam kelompok vitamin C, ada penurunan kadar serum *malondialdehyde* (MDA), peningkatan kadar asam askorbat di serum, dan penurunan skor BPRS. Dari catatan, hasil serupa juga dijumpai dalam kelompok plasebo. Ketika kedua kelompok dibandingkan, kelompok vitamin C mengalami penurunan skor MDA dan BPRS secara signifikan lebih besar dan peningkatan yang signifikan dalam tingkat asam askorbat. Tidak jelas apakah ada beberapa interaksi antara obat antipsikotik generasi kedua dan vitamin C, atau jika vitamin C bekerja melalui mekanisme lain. Studi- studi ini menunjukkan bahwa suplemen vitamin C meningkatkan gejala klinis dan mengurangi kerusakan akibat radikal bebas pada pasien (Beauclair et al 1987, Oberlies, 2012)

Meskipun beberapa hasil kontroversial, sebagian besar data yang ada menunjukkan kemungkinan hubungan antara kadar asam askorbat dan gejala skizofrenia dan potensi kegunaan vitamin ini sebagai adjuvan terapeutik dalam pengobatan skizofrenia. Mekanisme molekuler yang mendasari efek menguntungkan dari asam askorbat pada skizofrenia tidak

ditetapkan, tetapi data literatur menunjukkan bahwa senyawa ini tidak hanya memodulasi sistem glutamatergik dan dopaminergik tetapi juga menurunkan stres oksidatif pada model hewan skizofrenia dan pada pasien skizofrenia. Obat saat ini yang mengobati skizofrenia pada dasarnya menargetkan reseptor dopamin; Namun, ada efek samping substansial terkait dengan antipsikotik yang tersedia dan tidak ada pengobatan baru secara mekanis yang muncul untuk menggantikannya. Mengingat bukti praklinis dan klinis yang disajikan di sini dan mempertimbangkan profil risiko-manfaat yang menarik dari asam askorbat, ini bisa menjadi pendekatan yang menarik untuk menangani gejala skizofrenia, terutama sebagai pengobatan tambahan bersama dengan antipsikotik standar.

Tabel 2. Studi Asam Askorbat pada Pasien Skizofrenia

Studi	Desain Penelitian	Sampel	Pemeriksaan/Intervensi	Temuan Utama
Dadheech et al. [2006]	Case-control	68 subjek baru terdiagnosis skizofrenia dan 40 kontrol sehat	Sampel darah dianalisis untuk malondialdehida, total askorbat, dehydroascorbate, penurunan askorbat leukosit, dan reduksi glutathione.	Peningkatan kadar malondialdehyde, penurunan kadar total askorbat serum, dan penurunan glutathione, serta penurunan askorbat leukosit pada penderita skizofrenia dibandingkan dengan kontrol
D'Souza dan D'Souza [2003]	Case-control	14 pasien skizofrenia rawat inap, 18 kontrol	Kadar askorbat serum	Kadar askorbat secara signifikan lebih rendah pada pasien dibandingkan dengan kontrol
Suboticanec et al [1986]	Case-control	Studi 1: 20 individu dengan skizofrenia, 15 kontrol Studi 2: 15 individu	Studi 1: evaluasi kadar askorbat serum dan urin. Studi 2: asam askorbat (70 mg/hari selama 4 minggu) pada kelompok kasus baru/kontrol	Pasien mengalami penurunan askorbat serum dan ekskresi urin setelah pemberian asam askorbat oral. Setelah suplementasi asam askorbat, tidak ada perbedaan kadar askorbat serum antar-kelompok, kecuali ekskresi urin yang menurun pada pasien skizofrenia,

			dengan skizofrenia, 15 kontrol		menunjukkan gangguan metabolisme asam askorbat pada skizofrenia
Dakhale et al [2005]	Prospektif, double-blind, plasebo terkontrol, uji non-crossover	40 pasien skizofrenia	Asam askorbat (500 mg/hari) atau plasebo bersama dengan antipsikotik atipikal selama 8 minggu		Peningkatan malondialdehida serum dan penurunan kadar askorbat serum pada pasien skizofrenia, efek kebalikan oleh asam askorbat bersama dengan antipsikotik atipikal dibandingkan dengan plasebo dengan antipsikotik atipikal
Beauclair et al [1987]	Uji label terbuka	13 pasien dengan skizofrenia dengan gejala sisa	Evaluasi kadar askorbat serum/plasma pada pasien yang diberi antipsikotik plus peningkatan dosis asam askorbat (1–8 g setiap hari) selama 8 minggu		10 pasien menunjukkan perbaikan klinis setelah suplementasi, kadar askorbat serum membaik

II.3 Brain - Derived Neurotropic Factor (BDNF)

II.3.1 Definisi

Brain - derived Neurotropic Factor (BDNF) adalah protein yang sangat terlibat dalam perkembangan sistem saraf di seluruh spesies, dan dalam regulasi transmisi sinaptik. Selama masa perkembangan, BDNF telah terlibat dalam kelangsungan hidup sel - sel induk, neurogenesis dan diferensiasi neuron bersama dengan polarisasi dan bimbingan neuron. Selain itu, setelah neuron berubah, berperan penting dalam percabangan dan kelangsungan hidup mereka.

BDNF juga mengatur aspek plastisitas perkembangan di otak dan dengan demikian terlibat dalam fungsi kognitif. Neurotropin adalah turunan dari protein yang mempengaruhi tindakan neuron dari sistem saraf pusat. Turunan Neurotropin pada mamalia terdiri dari empat anggota: nerve growth factor (NGF), BDNF, neurotrophin 3 (NT-3) and neurotrophin 4/5 (NT-4/5). Dalam keadaan normal ditemukan bahwa, respon biologis neurotropin melalui reseptor termasuk proliferasi dan kelangsungan hidup; aksonal dan pertumbuhan dendritik, pembentukan sinap, fungsi dan plastisitas. Dalam keadaan patologis, tingkat proneurotropin meningkat sehingga mengakibatkan peningkatan neuronal, dendritik dan kerusakan apoptosis sinaptik. BDNF adalah anggota dari neurotropin yang merupakan salah satu faktor neurotropik yang paling melimpah di otak. Hal ini banyak dilihat dalam

hipokampus, septum, korteks, dan dalam inti batang otak adrenergik. (Rowbotham IM, Orsucci FF, Mansour MF,2016)

Sinyal BDNF dalam kelangsungan hidup syaraf. BDNF sangat penting untuk kelangsungan hidup neuron di SSP. Selain itu, aplikasi in vivo menunjukkan BDNF telah melindungi berbagai neuron dari cedera otak. Efek neuroprotektif BDNF diamati ketika menerima secara intravena setelah timbulnya iskemia serebral fokal. Bukti in vitro, bagaimanapun, menunjukkan bahwa BDNF mempromosikan kelangsungan hidup sel melalui aktivasi TrkB, reseptor afinitas tinggi untuk BDNF. Setelah aktivasi, sinyal reseptor TrkB mengaktifkan beberapa protein G, termasuk Ras, Rap-1, dan turunan Cdc-42-Rac-Rho, serta jalur diatur oleh MAP kinase (MAPK), PI 3-kinase (PI3K) dan fosfolipase-C γ (PLC γ). (Numakawa T, Suzuki S,2010)

Seperti neurotropin lain, brain - derived neurotrophic factor (BDNF) awalnya diidentifikasi perannya dalam proliferasi neuron, neurogenesis, diferensiasi dan degenerasi. Fungsinya dalam mengatur modifikasi activity - dependent neuron yang telah dijelaskan. Misalnya, BDNF mengatur baik pembentukan memori dan potensiasi jangka panjang, sebuah penguatan activity - dependent dari efikasi sinaptik. (Zheng F, ,2012).

BDNF memodulasi sintesis neurotransmitter, metabolisme dan aktivitas neuron. Hal ini terlibat dalam pengembangan terkait sistem dopaminergik, dan sistem dopamin mesolimbik. Sinyal BDNF yang

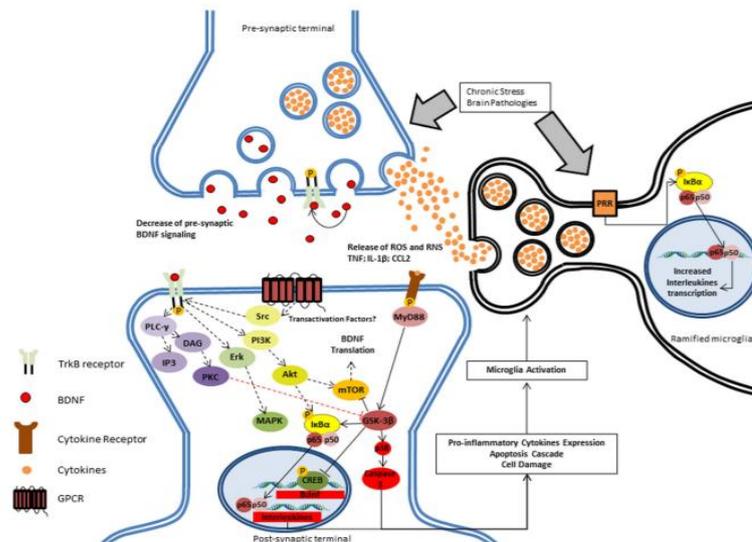
abnormal dapat mempengaruhi diferensiasi neuronal dan fungsi sinaptik, yang mengarah ke perubahan perkembangan otak dan fungsi.

II.3.2 Hubungan BDNF dan skizofrenia

Kebanyakan studi yang berkaitan dengan BDNF dan skizofrenia menunjukkan penurunan ekspresi protein BDNF diberbagai jaringan otak, seperti prefrontal cortex, hippocampus, dan dentate gyrus, serta dalam cairan serebrospinal dan darah. Namun, ada data yang tidak konsisten tentang penanda ini dipelajari pada pasien dengan skizofrenia. Ada data yang menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan dalam konsentrasi BDNF antara penderita skizofrenia dan kontrol.

Beberapa peneliti menemukan penurunan yang signifikan dalam tingkat protein BDNF dalam serum dan perubahan paralel dalam tingkat BDNF dalam plasma dan cairan serebrospinal menunjukkan bahwa kadar plasma BDNF mencerminkan perubahan otak pada tingkat BDNF dipenderita skizofrenia. Lee dan Kim menunjukkan bahwa kadar plasma BDNF secara signifikan lebih rendah di nonresponse pasien skizofrenia dari pada orang lain, dan setelah perawatan pasien yang jauh lebih baik memiliki signifikan tinggi BDNF plasma dari nonresponse pasien. Baru-baru ini, Ajami et.al ditemukan secara signifikan konsentrasi BDNF lebih tinggi pada penderita skizofrenia dibandingkan kontrol, yang mengalami penurunan setelah pengobatan dengan clozapine dan risperidone selama 40 hari tetapi perbedaannya tidak signifikan. (Djordjevi V, Lazarevi D, Cosic V, et all,2016)

Kelainan perkembangan saraf dan sistem dopamin disregulasi telah terlibat dalam patofisiologi skizofrenia. Oleh karena itu, BDNF dapat menjadi penanda dari perkembangan saraf abnormal dan neurotransmisi pada skizofrenia. (Rowbotham IM, Orsucci FF, Mansour MF, 2016)



Skema 2. Respon BDNF setelah patogenesis inflamasi otak.

Sumber : Giacobbo, B L et. All, Brain-derived Neurotrophin in Brain Disorder: focus on Neuroinflammation, Molecular Neurobiology, <http://doi.org/10.1007/s12035-018-1283-6>

Dalam situasi stres kronis, seperti patologi otak, ada induksi aktivasi pro-inflamasi mikroglia dependen NF-κB setelah induksi pattern recognition receptor (PRR) oleh stres atau patologi. Sitokin proinflamasi, terutama IL-1, dapat langsung berikatan dengan sel mikroglial, yang mengakibatkan induksi ekspresi dan pelepasan beberapa mediator, yang sebagian besar bersifat neurotoksik, seperti spesies oksigen reaktif (ROS) dan nitrogen (RNS), sitokin proinflamasi (seperti tumor necrosis factor), dan kemokin (seperti CC-chemokine ligand 2, CCL2; juga dikenal sebagai MCP1). Selain

itu, terdapat penurunan pensinyalan BDNF di celah sinaptik, yang selanjutnya mengurangi pensinyalan terkait kelangsungan hidup dependen BDNF (garis putus-putus hitam) dan penghambatan jalur apoptosis, seperti glikogen sintase kinase 3-beta (GSK-3: garis putus-putus merah). Faktor-faktor tersebut akan menyebabkan peningkatan ikatan kompleks NF- κ B ke gen yang mengekspresikan sitokin proinflamasi (misalnya, interleukin 1- β , IL-6, IL-8, TNF). Pengaruh faktor transaktivasi pada pemeliharaan TrkB independen BDNF masih belum jelas.

Sebuah meta - analisis baru - baru ini menunjukkan bahwa kadar serum BDNF pada pasien skizofrenik secara signifikan lebih rendah daripada kontrol. Hal ini masuk akal bahwa penurunan sinaptogenesis terjadi pada pasien skizofrenik. Dengan adanya temuan ini menjadi hitungan, mereka berhipotesis bahwa sistem noradrenergik berkurang dan BDNF terdapat pada pasien skizofrenik. BDNF dewasa awalnya disintesis sebagai protein prekursor. ProBDNF diubah menjadi BDNF dewasa oleh protease ekstraseluler. BDNF dewasa adalah biologically active. Sebaliknya, proBDNF, yang terlokalisasi intraseluler, berfungsi sebagai prekursor tidak aktif. Singkatnya, bukti baru menunjukkan bahwa proBDNF dan BDNF dewasa menimbulkan efek yang berlawanan melalui reseptor p75NTR dan TrkB, dan masing - masing keduanya proBDNF dan BDNF dewasa berperan penting dalam beberapa fungsi fisiologis neuron, yang mungkin berkaitan dengan patologi gangguan kejiwaan seperti gangguan afektif dan skizofrenia. BDNF dewasa terkait dengan kelangsungan hidup

neuron, promosi pertumbuhan, dan diferensiasi neuron. (Yoshimura R, Hori H, Katsuki A, Atake K, Nakamura J, 2016)

Studi tentang post-mortem jaringan otak dari pasien skizofrenik telah menunjukkan bahwa BDNF mRNA dan tingkat protein menunjukkan perubahan signifikan dalam korteks serebral, anterior cingulate cortex, dan hippocampus pasien dibandingkan dengan kontrol yang sehat. Ini juga telah melaporkan bahwa kadar BDNF secara signifikan berkurang dalam serum pasien skizofrenik tetapi tidak didalam darah mereka dan bahwa mereka berkorelasi dengan tingkat dosis clozapine. (Qian L, Zhao J, Shi Y, Zhao X, Feng G, Xu F, et al, 2007) Seperti disebutkan di atas, BDNF adalah neurotropin penting untuk kelangsungan hidup dan morfogenesis neuron, memainkan peran penting dalam pemeliharaan dan plastisitas sirkuit saraf. Dengan demikian, adalah mungkin bahwa BDNF memiliki pengaruh tambahan pada pikiran manusia dan kesadaran. Bahkan, banyak laporan menunjukkan bahwa ekspresi BDNF menurun dalam beberapa gangguan mental, termasuk skizofrenia, gangguan bipolar, dan depresi mayor. Pasien dengan gangguan ini memperlihatkan pengurangan volume dari berbagai daerah otak di samping atrofi saraf. Penurunan volume prefrontal cortex pada pasien skizofrenik dilaporkan terkait dengan genotip gen BDNF. (Numakawa T, Suzuki S, Kumamaru E, Adachi N, Richards M, Kunugi H, 2010).

Sejumlah studi telah dilakukan untuk uji korelasi antara varian gen BDNF dan skizofrenia. Single Nucleotide Polymorphism (SNP) yang paling

sering dipelajari adalah rs6265 yang menentukan variasi Val Met pada kodon 66 dari urutan pengkodean BDNF dan telah dilaporkan mempengaruhi activity – dependent secretion dari BDNF serta memori manusia dan fungsi hipokampus. (Qian L, Zhao J, Shi Y, Zhao X, Feng G, Xu F, et al, 2007)

II.4. Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

PANSS ialah salah satu instrumen penilaian yang paling penting untuk pasien dengan gangguan jiwa berat/skizofrenia. Panss pertama kali dibuat oleh Stanle Kay di tahun 1987 yang diambil dari dua instrumen terdahulu yaitu Brief Psychiatry Rating Scale dan Psychopathology Rating Scale. Uji realibilitas inter rater dan test retest telah dilakukan Kay di tahun 1987 dengan hasil yang sangat baik. PANSS merupakan 30 item penilaian yang masing-masing dibagi dalam subskala 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 realibilitas internal yang tinggi, validitas yang dapat 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 subskala dikonfirmasi dengan eksplorasidari klasifikasi pasien berdasarkan kelas gejala dominan. Salah satu kekuatan PANSS adalah