

**KARYA AKHIR**

**HUBUNGAN NILAI RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN  
DISFUNGSI KOGNITIF DAN KEPARAHAN GEJALA KLINIS PADA  
PASIEN SKIZOFRENIA**

***CORRELATION BETWEEN NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO  
WITH COGNITIVE DYSFUNCTION AND PSYCHOPATOLOGY  
SEVERITY IN SCHIZOPHRENIA PATIENTS***

**WILLY JAYA SUENTO**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JIWA  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2020**

**HUBUNGAN NILAI RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN DISFUNGSI  
KOGNITIF DAN KEPARAHAN GEJALA KLINIS PADA PASIEN  
SKIZOFRENIA**

**KARYA AKHIR**

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi

Ilmu Kedokteran Jiwa

Disusun dan Diajukan oleh:

**WILLY JAYA SUENTO**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JIWA  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2020**

**KARYA AKHIR**

**HUBUNGAN NILAI RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN  
DISFUNGSI KOGNITIF DAN KEPARAHAN GEJALA KLINIS PADA  
PASIEEN SKIZOFRENIA**

Disusun dan diajukan oleh :


**WILLY JAYA SUENTO**

Nomor Pokok : C106213205

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Karya Akhir  
Pada tanggal 14 Juli 2020  
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui :

Komisi Penasihat,

  
Prof. dr. Nur Aeni M. A. Fattah, Sp.KJ(K)A&R  
Pembimbing Utama

  
Prof. dr. A. Jayalangkara Tanra, Ph.D, Sp.KJ(K)  
Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis  
Fakultas Kedokteran Unhas

a.n. Dekan,  
Wakil Dekan Bidang Akademik,  
Riset dan Inovasi

  
Dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), RnD  
NIP. 19660518 199802 2 001

  
Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes  
NIP. 19671103 199802 1 001



## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Willy Jaya Suento  
No.Stambuk : C 106 213 205  
Program Studi : Ilmu Kedokteran Jiwa

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini 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 2020

Yang menyatakan



Willy Jaya Suento

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan berkah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul Hubungan Nilai Rasio Neutrofil Dengan Disfungsi Kognitif dan Keparahan Gejala Klinis Pada Pasien skizofrenia.

Penyusunan tesis ini tidak terlepas dari bantuan dan dukungan dari berbagai pihak, olehnya itu dengan rasa hormat yang mendalam penulis menyampaikan terima kasih kepada :

1. Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran beserta jajarannya yang telah berkenan menerima penulis sebagai mahasiswa dan atas pelayanan serta berbagai bantuan yang telah diberikan selama penulis mengikuti program pendidikan.
2. Ibu Prof. dr. Nur Aeni M. A. Fattah, Sp.KJ(K) A&R sebagai Ketua Komisi Penasehat dan bapak Prof. dr. A. Jayalangkara Tanra, Ph.D, Sp.KJ(K) sebagai Anggota Komisi Penasehat, serta bapak Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(K) sebagai pembimbing metodologi penelitian yang telah meluangkan waktu dan pikiran tanpa kenal lelah, memberikan bimbingan kepada penulis dalam proses penyusunan tesis ini.
3. Terima kasih banyak kepada Ketua Bagian Psikiatri FK UNHAS Bapak Dr. dr. Sonny Teddy Lisal, Sp.KJ, Ketua Program Studi ibu Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ dan Sekretaris Program Studi ibu

dr. Erlyn Limoa, Sp.KJ, Ph.D. yang telah sabar membimbing penulis, banyak membantu serta memberikan dukungan moril selama mengikuti pendidikan.

4. Seluruh supervisor, staf dosen serta staf administrasi Psikiatri FK UNHAS yang telah dengan ikhlas memberikan bimbingan, masukan dan membagi ilmunya kepada penulis selama pendidikan, serta teman-teman residen psikiatri yang telah membantu dalam pelaksanaan ujian.
5. Teman seangkatan saat mengikuti PPDS di Bagian Ilmu Kedokteran Jiwa yaitu dr. Iwan Honest, dr. Balgis, dr. Anisa Ramli, dr. Yazzit Mahri, dr. Ismariani Mandan dan seluruh teman sejawat residen Psikiatri atas kebersamaan, dukungan dan semangat yang diberikan kepada penulis. Staf paramedis di Rumah Sakit Khusus Daerah Propinsi Sulawesi Selatan yang telah membantu pasien dalam melakukan penelitian ini.
6. Kedua orang tua penulis ayahanda Suento dan ibunda Lisa gorat, yang telah memberikan kasih sayang, dukungan dan do'a yang tidak pernah putus kepada penulis sehingga penulis dapat melewati pendidikan ini.
7. Istri tercinta dr. Devy Marisca, M.Kes, Sp.PA dan putri Jeanette Zelda Suento, atas setiap pengertian, semangat serta do'a yang selalu diberikan kepada penulis.

8. Khusus kepada seluruh subjek penelitian, terima kasih atas kesediaannya mengikuti penelitian ini.
9. Terakhir kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, yang telah memberikan bantuan dalam berbagai hal, penulis mengucapkan terimakasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, karena itu penulis mohon maaf bila terdapat hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini, kritik dan saran yang membangun demi perbaikan lebih lanjut sangat diharapkan.

Makassar, Juli 2020

Willy Jaya Suento

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iii
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	vii
ABSTRAK	ix
<i>ABSTRACT</i>	x
DAFTAR SINGKATAN	xi
DAFTAR TABEL DAN GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	6
1.5 Hipotesis Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Skizofrenia	
2.1.1 Epidemiologi	8
2.1.2 Gejala Klinis	8
2.1.3 Etiologi	13
2.2 Skizofrenia dan Inflamasi	18
2.2.1 Tanda Inflamasi pada Skizofrenia	20
2.2.2 Sumber aktivasi respon inflamasi pada skizofrenia	23
2.2.3 Hubungan Inflamasi dan Gejala Klinis Skizofrenia	25
2.2.4 Gambaran Leukosit pada Skizofrenia	30
2.2.5 Rasio neutrofil limfosit sebagai penanda inflamasi skizofrenia	34
2.3 <i>Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)</i>	35
2.4 Penilaian Disfungsi Kognitif pada Skizofrenia	36



<b>BAB III KERANGKA TEORI DAN KONSEP</b>	
3.1 Kerangka Teori	39
3.2 Rancangan Konsep	40
<b>BAB IV METODOLOGI PENELITIAN</b>	
4.1 Desain Penelitian	41
4.2 Tempat dan waktu penelitian	41
4.3 Populasi penelitian	41
4.4 Sampel dan cara pengambilan sampel	41
4.5 Perkiraan besar sampel	42
4.6 Kriteria inklusi dan eksklusi	42
4.7 Izin penelitian dan kelayakan etik	44
4.8 Cara kerja	44
4.9 Identifikasi dan klasifikasi variabel	45
4.10 Definisi operasional dan Kriteria Objektif	45
4.11 Pengolahan dan analisis data	48
4.12 Alur penelitian	54
<b>BAB V HASIL PENELITIAN</b>	55
5.1 Karakteristik demografis subjek	56
5.2 Perbandingan skor PANSS dan SCoRSVI pada berbagai variabel	60
5.3 Parameter Imunologis Seluler	61
5.4 Perbandingan Nilai Rasio Neutrofil Limfosit antara Kelompok Skizofrenia dan Kontrol.	62
5.5 Korelasi gejala klinis dengan persentase limfosit, neutrofil dan rasio neutrofil limfosit	65
<b>BAB VI PEMBAHASAN</b>	67
<b>BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN</b>	74
7.1 Kesimpulan	74
7.2 Saran	75
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	76
<b>LAMPIRAN</b>	84

## ABSTRAK

**WILLY JAYA SUENTO.** *Hubungan Nilai Rasio Neutrofil Limfosit dengan Disfungsi kognitif dan Keparahan Klinis pada Pasien Skizofrenia* (dibimbing oleh Nuraeni M. A. Fattah, dan A. Jayalangkara Tantra)

Penelitian ini bertujuan menjelaskan nilai rasio neutrofil limfosit pada pasien *skizofrenia* lebih tinggi dibandingkan kontrol normal dan hubungannya dengan disfungsi kognitif dan keparahan gejala psikopatologi.

Penelitian ini menggunakan desain penelitian analitik obsevasional dengan pendekatan *cross-sectional*, dilakukan dengan jumlah sampel 35 pasien skizofrenia yang dirawat pertama kali dan 36 kontrol normal. Rasio neutrofil limfosit dinilai dengan pemeriksaan darah rutin. Instrumen yang digunakan untuk menilai disfungsi kognitif adalah *Schizophrenia Cognition Rating Scale* versi Indonesia (SCoRSVI) dan derajat keparahan gejala psikopatologi adalah *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa rasio neutrofil limfosit meningkat pada pasien *skizofrenia* dibandingkan dengan orang normal ( $3,48 \pm 1,51$  vs  $2,71 \pm 0,65$ ,  $p=0,042$ ). Dari uji korelasi didapatkan korelasi bermakna antara skor PANSS total dengan skor persentase neutrofil ( $p=0,01$ ,  $r= 0,43$ ), persentase limfosit ( $p=0,02$ ,  $r=-0,38$ ), dan rasio neutrofil limfosit ( $p=0,04$ ;  $r=0,34$ ). Selain itu korelasi bermakna antara skor SCoRSVI dengan persentase limfosit ( $p=0,04$ ,  $r= -0,33$ ) dan rasio neutrofil limfosit ( $0,04$ ,  $p=0,33$ ),

**Kata kunci** Skizofrenia, Inflamasi, *Neutrofil*, *Limfosit*, Rasio *Neutrofil Limfosit*, PANSS.

## ABSTRACT

**WILLY JAYA SUENTO.** *Correlation of Neutrophil Lymphocyte Ratio with Cognitive Dysfunction and Psychopathology Severity in Schizophrenia Patients.* (supervised by **Nuraeni M.A. Fattah, and A. Jayalangkara Tanra**)

The research aims to determine the value of the neutrophil lymphocyte ratio in schizophrenia patients is higher than normal control and its relationship with cognitive dysfunction and psychopathology severity.

The research used observationally analytical research design with the number of 35 schizophrenia patients, who have never being treated before by using cross-sectional approach and 36 normal controls. The ratio of neutrophil lymphocyte assessed with routine blood examination. The instrument used to evaluate the cognitive dysfunction was *Schizophrenia Cognition Rating Scale* versi Indonesia (SCoRSVI) psychopathology severity was *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS).

The study result indicate that the ratio of neutrophil lymphocytes increased in schizophrenia patients compared to normal persons ( $3.48 \pm 1.51$  vs  $2.71 \pm 0.65$ ,  $p = 0.042$ ). From the correlation test, it is found significant correlation between PANSS total score and percentage of neutrophil ( $p = 0.01$ ;  $r = 0.43$ ), lymphocyte percentage ( $p = 0.02$ ;  $r = -0.38$ ), and neutrophil lymphocyte ratio ( $p = 0.04$ ;  $r = 0.34$ ). On the other, there was also a significant correlation between SCoRSVI with lymphocyte percentage ( $p = 0.04$ ;  $r = -0.33$ ) and neutrophil lymphocyte ratio ( $p = 0.04$ ;  $r = 0.33$ ),

**Keywords** Schizophrenia, Inflammation, Neutrophil, Lymphocytes, neutrophil lymphocyte ratio, PANSS.

## DAFTAR SINGKATAN

<b>Singkatan</b>	<b>Arti dan Keterangan</b>
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CRP	<i>C-Reactive Protein</i>
DA	Dopamin
DISC 1	<i>Disrupted in shizophrenia 1</i>
DTNBP1	<i>dystrobrevin</i>
<i>et al</i>	<i>et alii</i> , dan kawan-kawan
GRM3	<i>Metabotropic glutamate receptor 3</i>
GWAS	<i>Genome wide association studies</i>
IL-1b	<i>Interleukin-1 beta</i>
IL-6	<i>Interleukin-6</i>
IL-10	<i>Interleukin-10</i>
IMT	Indeks Massa Tubuh
IDO	<i>Idoelamine 2,3 Deoxygenase</i>
NA	Noradrenalin
NRG	Neurogilin
RNL	Rasio netrofil limfosit
NRG-1	Neurogilin 1
PANSS	<i>Positive and Negative Symptom Scale</i>
<i>PGE-2</i>	<i>Prostaglandine factor 2</i>
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
RGS 4	<i>Regulator of G protein signaling 4</i>

SCZD1	<i>schizophrenia disorder 1</i>
S100b	<i>Serum 100 beta</i>
ScoRS VI	<i>Schizophrenia Cognitive Rating Scale Versi Indonesia</i>
TH	<i>Tyrosine Hydroxylase</i>
TGF- $\beta$	<i>Transformation Growth Factor Beta</i>
TNF- $\alpha$	<i>Tumor Necrosis Factor-Alpha</i>
WBC	<i>White Blood Cell</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
5-HT	<i>5-hydroxy-tryptamine</i>
$\mu$ L	<i>microlitre</i>

## DAFTAR TABEL DAN GAMBAR

<b>Tabel</b>	<b>Halaman</b>
1. Gambaran penanda inflamasi skizofrenia dan implikasinya di darah perifer dan CNS	33
2. Karakteristik demografis kelompok skizofrenia berdasarkan jenis kelamin, umur, pendidikan, pekerjaan, status pernikahan dan sub tipe skizofrenia	56
3. Skor PANSS berdasarkan jenis kelamin, umur, pendidikan,pekerjaan, status pernikahan, dan sub tipe skizofrenia	58
4. Skor SCoRSVI berdasarkan jenis kelamin, umur, pendidikan,pekerjaan, status pernikahan, dan sub tipe skizofrenia.	59
5. Parameter imunologis seluler kelompok skizofrenia dan kelompok kontrol	61
6. Perbandingan leukosit ,persentase neutrofl, limfosit dan nilai rasio neutrofil limfosit kelompok skizofrenia dan kontrol	63
7. Korelasi Gejala Klinis dengan persentase neutrofil,limfosit, dan rasio neutrofil limfosit.	66
 <b>Gambar</b>	
1 Konsekuensi akibat Respon Inflamasi yang Teraktivasi	25
2 Skema interaksi antara inflamasi pada SSP dengan parameter imunologis darah tepi	32
3 Perbandingan persentase neutrofl, limfosit dan nilai rasio neutrofil limfosit kelompok skizofrenia dan kontrol	64

## DAFTAR LAMPIRAN

	<b>Halaman</b>
1. Persetujuan subjek penelitian ( <i>Informed consent</i> )	84
2. <i>Schizophrenia Cognition Rating Scale</i> versi Indonesia (SCoRSVI)	85
3. <i>Positive and Negative Syndrome Scale</i> (PANSS).	91
4. Rekomendasi persetujuan etik	93

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang**

Skizofrenia merupakan gangguan mental kronik yang ditandai dengan banyak gejala seperti halusinasi, delusi, pikiran kacau, dan gangguan fungsi kognitif (Patel et al., 2014). Gangguan ini mempengaruhi sekitar 20 juta orang diseluruh dunia dengan perkiraan prevalensi antara 0,5-1% (WHO,2017). Di indonesia sendiri, prevalensi gangguan jiwa berat adalah 0,17% dan diperkirakan 14,3% dari rumah tangga di Indonesia terpengaruh oleh gangguan jiwa (Riskesdas 2013). Skizofrenia sering dikaitkan dengan adanya deteriorisasi dalam fungsi kehidupan sehari-hari dan fungsi sosial (WHO, 2017). Prevalensi penderita skizofrenia di dunia adalah sekitar 1% dari populasi. Skizofrenia sering diasosiasikan dengan performa edukasional dan okupasieonal yang rendah dan dianggap sebagai salah satu penyebab disabilitas tertinggi (Messias et al., 2007 WHO, 2019). Hal ini berkaitan dengan keparahan gejala dan disfungsi kognitif.

Keparahan gejala dan disfungsi kognitif sering dihubungkan dengan progresivitas dan prognosis yang buruk dari skizofrenia dikarenakan gangguan kemampuan pasien untuk bersosialisasi, kemampuan interpersonal pasien dan jeleknya kualitas hidup pasien. Walaupun pasien dengan agitasi dapat cepat diatasi tetapi tidak



banyak yang dapat dilakukan pada pasien dengan gejala negatif. Satu tahun setelah episode terakhir skizofrenia, 50% pasien masih mengalami gejala negatif dan disfungsi kognitif. Gejala negatif dan disfungsi kognitif seringkali sudah tampak pada fase prodromal, selama fase psikosis dan setelah remisi dari gejala positif. Gejala negatif dan disfungsi kognitif sudah banyak dipelajari walaupun demikian masih kurang dipahami etiologinya dan pengobatannya masih kurang adekuat. (Meyer et al., 2013; Stahl ., et.al., 2013).

Etiologi skizofrenia sendiri belum terlalu banyak dipahami. Hipotesis yang sering muncul adalah mekanisme biologi seperti sistem metabolik atau sistem imun terlibat pada patofisiologi skizofrenia. Pada saat ini beberapa proses seperti inflamasi, stres oksidatif, interaksi kompleks neurotransmitter telah ditemukan terlibat dengan patofisiologi skizofrenia (Amir, 2011). Studi sebelumnya telah menemukan pelepasan sitokin proinflamasi dan radikal bebas terkait mikroglia yang teraktivasi berhubungan dengan patofisiologi skizofrenia. Hal ini juga ditemukan pada pemeriksaan jaringan otak postmortem. Akira Monji et al (2011). Peningkatan beberapa pertanda inflamasi di serum dan CSF seperti prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), C-reactive protein (CRP), dan beberapa sitokin proinflamsi seperti interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, dan tumor necrosis factor (TNF)  $\alpha$  juga diamati di pasien skizofrenia (Monji et al., 2013; 61 Muller et al., 2015). Terlebih lagi, pemberian obat-obatan NSAID seperti acetylsalicylic

acid atau COX-2 inhibitor terbukti berguna untuk mengurangi gejala skizofrenia. Keterlibatan sistem imun diduga berhubungan dengan patogenesis skizofrenia khususnya yang berkaitan dengan gejala negatif dan disfungsi kognitif (Meyer et al 2011). Disregulasi sistem imun ini dapat berkaitan dengan kejadian, faktor resiko, ataupun respon terapi pada pasien skizofrenia (Radtke et al., 2017). Hubungan disregulasi sistem imun dan skizofrenia dapat tampak sebagai abnormalitas nilai dan fungsi sel imun dalam darah tepi (Lai et al., 2016 ; Wysokinsky et al 2017).

Rasio neutrofil limfosit (RNL) adalah perbandingan nilai neutrofil dan limfosit yang didapatkan dari hasil pemeriksaan darah tepi Zahorec R (2001). RNL sering dipakai sebagai penanda respon inflamasi subklinis dalam tubuh. Pemeriksaan RNL cukup mudah dilakukan sehari-hari dan murah (Forget et al 2017). Beberapa studi sebelumnya telah menunjukkan bahwa nilai RNL berbanding lurus dengan kadar sitokin proinflamasi pada pasien dengan sirosis hepar (Lin et al., 2018), kanker laringeal (Du et al., 2017) dan kanker ovarium (Sanguinete et al., 2017). Penemuan ini mengesankan bahwa RNL dapat merepresentasikan derajat inflamasi

Peran RNL pada gangguan mental sendiri belum terlalu banyak dibahas. Beberapa peneliti telah melaporkan bahwa RNL meningkat pada pasien dengan depresi mayor (Demir et al., 2015), gangguan bipolar (Chever et al., 2018; Mazza et al ., 2018) dan ADHA (Avcil.,

2018). Pada skizofrenia sendiri, peningkatan RNL dibandingkan subjek sehat juga ditemukan (Semiz et al., 2014; Varzak., 2016; Yuksel et al., 2018). Terlebih lagi peningkatan ini sepertinya juga terkait dengan stress oxidative yang juga dihipotesiskan sebagai salah satu etiologi skizofrenia (Kulagzisoglu et al., 2017).. Beberapa peneliti sebelumnya telah meneliti bahwa gejala skizofrenia yang diukur dengan BPRS berkorelasi positif dengan nilai RNL. Sebelumnya juga sudah ditemukan bahwa fungsi kognitif berkaitan dengan RNL pada gangguan bipolar (Demet et al., 2018 ) dan alzheimer (Kuyumku et al., 2012) Akan tetapi belum ada studi yang mencoba mengaitkan fungsi kognitif pada skizofrenia dengan nilai RNL.

Pada saat ini penilaian gejala, diagnosis, dan kemajuan pengobatan skizofrenia lazim dilakukan dengan menggunakan skala berbasis kuesioner untuk menilai derajat keparahan gejala, namun pemeriksaan psikometri tidak dapat menggambarkan proses patologis yang sesungguhnya terjadi dalam tubuh penderita skizofrenia. Penilaian ini juga membutuhkan pelatihan dan sangat tergantung subjektifitas dan konsistensi dari penilai. Hal ini menunjukkan pentingnya diupayakan suatu biomarker skizofrenia yang dapat menggambarkan keadaan patologis yang dialami.

. Oleh karena itu penelitian ini ditujukan untuk menghubungkan nilai RNL dengan derajat keparahan gejala skizofrenia dan disfungsi kognitif pada pasien skizofrenia perlu dilakukan.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah diatas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut “Apakah ada hubungan nilai rasio neutrofil limfosit (RNL) dengan derajat keparahan gejala dan disfungsi kognitif pada pasien skizofrenia?”

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan umum**

Mengetahui hubungan nilai rasio neutrofil limfosit (RNL) dengan derajat keparahan gejala dan disfungsi kognitif pasien skizofrenia.

### **1.3.2. Tujuan khusus**

- 1) Menentukan nilai netrofil , limfosit, dan rasio neutrofil limfosit (RNL) dari pemeriksaan darah tepi dan skor subskala gejala negatif dari *Positive and Negative Syndrome Scale(PANSS)* dan skor *Schizophrenia Cognitive Rating Scale* versi Indonesia (SCoRSVI) pasien skizofrenia
- 2) Menentukan nilai neutrofil dan nilai limfosit (RNL) pada pemeriksaan darah tepi pada kontrol normal
- 3) Membandingkan nilai rasio neutrofil limfosit (RNL) pada pasien skizofrenia dan kontrol normal.
- 4) Menentukan korelasi antara nilai rasio neutrofil limfosit (RNL) dan skor *Positive and Negative Symptom Scale(PANSS)* dan

skor *Schizophrenia Cognitive Rating Scale* versi Indonesia (SCoRSVI) pasien skizofrenia.

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

- 1) Memberikan informasi ilmiah terkait rasio neutrofil limfosit pada pasien skizofrenia.
- 2) Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar penelitian lebih lanjut dalam bidang psikiatri biologi, khususnya dalam mendukung teori neuroinflamasi sebagai salah satu hipotesis patogenesis skizofrenia.
- 3) Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk mengembangkan deteksi dan penatalaksanaan pasien skizofrenia yang lebih baik.

#### **1.5. Hipotesis Penelitian**

- 1 Terdapat perbedaan nilai rasio neutrofil limfosit (RNL) pada penderita skizofrenia.
- 2 Terdapat korelasi antara nilai rasio neutrofil limfosit (RNL) dan skor subskala gejala negatif dari *Positive and Negative Symptom Scale* (PANSS) pada penderita skizofrenia , semakin tinggi nilai rasio neutrofil limfosit (RNL) maka semakin tinggi skor *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS).
- 3 Terdapat korelasi antara nilai rasio neutrofil limfosit (RNL) dan skor *Schizophrenia Cognitive Rating Scale* versi Indonesia (SCoRSVI)

pasien skizofrenia, semakin tinggi nilai rasio neutrofil limfosit (RNL) maka semakin tinggi skor *Schizophrenia Cognitive Rating Scale* versi Indonesia (SCoRSVI).

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Skizofrenia**

##### **2.1.1. Epidemiologi**

Skizofrenia adalah gangguan jiwa kronik yang ditandai dengan berbagai gejala seperti halusinasi, delusi, pola pikir dan perilaku tidak teratur serta gangguan fungsi kognitif (Patel et al., 2014). Gangguan ini mempengaruhi sekitar 20 juta orang di seluruh dunia dengan perkiraan prevalensi berkisar dari 0,5 hingga 1% dari populasi (WHO, 2017). Di Indonesia prevalensi penyakit jiwa berat sebesar 0,17% dan diperkirakan rumah tangga penderita gangguan jiwa sebanyak 49,3% (Riskesmas, 2013). Skizofrenia dikaitkan dengan kinerja pendidikan dan pekerjaan yang buruk dan seringkali dianggap sebagai salah satu penyebab utama kecacatan dan kematian (Messias et al., 2007 WHO, 2017)

##### **2.1.2. Gejala Klinis**

Skizofrenia merupakan gangguan yang sangat heterogen dengan variasi simptom, etiologi, dan *outcome*. Secara klinis, skizofrenia sering rekuren, relaps, kronik, resisten terhadap obat, penurunan kognitif, dan disabilitas fungsi berbagai bidang. Pasien skizofrenia memperlihatkan gangguan pada berbagai aspek mental dan melibatkan berbagai fungsi area otak.

Gejala skizofrenia dapat dibagi menjadi tiga kategori, yaitu :

### 1. Gejala positif

merupakan pikiran-pikiran atau persepsi-persepsi yang tidak biasa, antara lain halusinasi, delusi, kekacauan pikiran, atau gangguan psikomotor.

### 2. Gejala negatif;

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. 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 diikuti 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



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 sub tipe. 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.

### 3. Gejala kognitif;

Disfungsi kognitif pada skizofrenia pertama kali dikemukakan oleh Kraepelin yang pada awalnya memberikan istilah "Demensia Praecox" karena adanya penurunan fungsi kognitif pada usia muda. Gejala ini kemudian diusulkan agar menjadi salah satu gambaran inti dari skizofrenia dengan didukung oleh adanya perburukan fungsi kognitif sepanjang perjalanan penyakitnya. Disfungsi kognitif pada pasien skizofrenia memiliki prevalensi yang sangat tinggi, diperkirakan 98% pasien skizofrenia menunjukkan adanya perburukan fungsi kognitif. Perburukan ini biasanya dapat diidentifikasi pada awal perjalanan penyakitnya, sebelum mendapatkan terapi antipsikotik dan akan terus menetap sepanjang perjalanan skizofrenia, hal inilah yang menjadi dasar utama yang menekankan bahwa disfungsi kognitif menjadi inti dari skizofrenia. (Bhattacharya, K., 2015).

## 1. Fungsi Atensi

Pada awalnya deskripsi disfungsi kognitif pada pasien skizofrenia adalah akibat adanya gangguan dalam fungsi atensi (perhatian), hal ini muncul jauh sebelum ditemukannya alat ukur neuropsikologis formal dan penelitian modern lainnya. Posner dan Petersen (1999) membagi fungsi atensi menjadi 3 fungsi utama yaitu kewaspadaan, orientasi dan kontrol eksekutif. Kewaspadaan didefinisikan sebagai kemampuan untuk mencapai dan mempertahankan suatu kondisi sensitivitas yang tinggi terhadap stimulus yang datang. Orientasi didefinisikan sebagai proses memilih informasi dari input sensoris, sedangkan kontrol eksekutif adalah mekanisme untuk memantau dan mengatasi konflik yang timbul dalam pikiran dan perasaan kemudian memberikan respons yang sesuai. (Bhattacharya K, 2015).

Pada pasien skizofrenia, fungsi atensi yang bertanggungjawab untuk kontrol eksekutif yang mengalami gangguan, sehingga pasien kesulitan untuk memantau dan mengatasi konflik yang timbul dalam pikiran dan perasaannya, sehingga tidak mampu untuk memberikan respons yang sesuai. Fungsi kontrol eksekutif ini berkaitan erat dengan memori kerja, perencanaan, peralihan dan kontrol inhibisi. (Bhattacharya K, 2015).

## 2 . Fungsi memori

Memori jangka panjang diklasifikasikan menjadi 2 tipe, yaitu memori deklaratif dan memori nondeklaratif. Memori deklaratif terdiri dari memori episodik (memori untuk peristiwa tertentu) dan memori semantik (memori

tentang fakta), sedangkan memori nondeklaratif terdiri dari memori untuk kondisi yang klasik, memori belajar, memori tentang hal yang mendasar dan memori prosedural. Tidak seperti memori deklaratif, memori nondeklaratif biasanya terjadi tanpa disadari dari semua hal yang dipelajari. (Bhattacharya, K., 2015).

Pada pasien skizofrenia, dilaporkan adanya defisit dalam memori deklaratif. Penelitian sebelumnya menunjukkan adanya perburukan dalam memori deklaratif pada hampir sebagian besar pasien skizofrenia tersebut. Pasien skizofrenia juga mengalami defisit dalam fungsi memori kerja. Memori kerja adalah suatu sistem atau mekanisme untuk mengolah informasi yang ada, mempertahankan dan memperbaharui informasi tersebut dalam waktu yang singkat. Pasien skizofrenia memiliki banyak kesulitan jika mereka diinterupsi, mereka akan melupakan apa yang akan mereka kerjakan kemudian setelah adanya interupsi, meskipun interupsi tersebut hanya berlangsung sangat singkat. (Bhattacharya, K., 2015).

### 3. Fungsi Eksekutif

Fungsi eksekutif merupakan kelompok fungsi kognitif tertinggi pada korteks prefrontal dan biasanya disebut dengan istilah "Fungsi Lobus Frontalis". Menurut Smith, E.E. dan Jonides, J. (1999), fungsi eksekutif meliputi kemauan/kehendak, perencanaan, kegiatan yang bertujuan dan perilaku kontrol diri. Terdapat 5 kunci komponen dari fungsi eksekutif yang penting, yaitu :1). Atensi dan inhibisi, 2). Task management, 3). Perencanaan, 4). Monitoring dan 5). Pengkodean temporal. Adanya

perburukan pada salah satu komponen tersebut dapat menyebabkan perburukan pada fungsi kognitif seseorang. Pasien skizofrenia menunjukkan adanya defisit pada multikomponen dari fungsi eksekutif yang ada. (Bhattacharya, K., 2015).

#### .4. Fungsi Kognitif Sosial

Pada pertengahan abad 19, fungsi kognitif sosial mulai menjadi fokus utama dalam beberapa penelitian karena fungsi kognitif sosial merupakan faktor yang dianggap dapat menjelaskan adanya deteriorasi dalam fungsi sosial pasien skizofrenia. Fungsi sosial yang buruk menjadi penyebab utama disability pada pasien skizofrenia. (Herdaetha, A., 2009 ; Bhattacharya, K., 2015).

Fungsi kognitif sosial didefinisikan sebagai rangkaian proses dan fungsi yang dimiliki oleh seseorang untuk mengerti dan memperoleh keuntungan dari hubungan interpersonal dengan lingkungan sekitarnya. Pasien skizofrenia memiliki defisit dalam menampilkan afek pada wajah dan kemampuan berbicara. (Bhattacharya, K., 2015).

### **2.1.3. Etiologi**

Etiologi dari penyakit ini sampai sekarang belum pasti, namun diduga melibatkan faktor biologis, psikososial, dan lingkungan. Beberapa teori tentang penyebab skizofrenia:

#### 1. Faktor biologis

Pada pasien skizofrenia didapatkan hiperfungsi dopamin pada sistem limbik, hipofungsi pada korteks frontal, dan hipofungsi

glutamatergik, disamping pengaruh neurotransmitter lainnya. Dopamin adalah salah satu neurotransmitter yang berperan dalam mengatur respon emosi. Pada penderita skizofrenia, dopamin ini dilepaskan secara berlebihan didalam otak sehingga timbullah gejala-gejala seperti waham dan halusinasi. Pada penderita skizofrenia, produksi neurotransmitter dopamin berlebihan pada suatu area, sedangkan kadar dopamin pada bagian lain dari otak terlalu sedikit. Dopamin tersebut berperan penting pada perasaan senang dan pengalaman mood yang berbeda. Bila kadar dopamin tidak seimbang (berlebihan atau kurang) penderita dapat mengalami gejala positif atau negatif.

Hampir semua obat antipsikotik baik tipikal maupun atipikal memblokir reseptor dopamin D2 sehingga dengan terhambatnya transmisi sinyal di sistem dopaminergik, maka gejala-gejala psikotik yang timbul dapat diredakan. Adapun penggunaan antipsikotik generasi pertama (yang dikenal dengan sebutan obat tipikal) seperti haloperidol dapat menimbulkan suatu dilema karena obat ini menyekat reseptor dopamin di mesolimbik dan mesokortikal. Penurunan aktivitas dopamin di jalur mesolimbik memang dapat mengatasi gejala positif seperti waham dan halusinasi, namun akan meningkatkan gejala-gejala negatif seperti penarikan diri dari pergaulan sosial dan penurunan daya pikir.

Kunci jalur serotonergik pada skizofrenia ialah proyeksi dari *nuclei dorsal raphe* ke substansia nigra dan proyeksi dari *nuclei raphe rostral* ke korteks serebral. Regulasi jalur ini menyebabkan pengurangan fungsi

sistem dopaminergik dan bisa menyebabkan gejala negatif pada skizofrenia.

Dua daerah otak yang mendapat perhatian adalah sistem limbik dan ganglia basalis. Sistem limbik karena peranannya dalam mengendalikan emosi, telah dihipotesiskan terlibat dalam dasar patofisiologi untuk skizofrenia. Lebih dari setengah lusin penelitian yang terkontrol baik pada sampel otak skizofrenia postmortem telah menemukan penurunan ukuran daerah termasuk amigdala, hipokampus dan girus parahipokampus. Temuan neuropatologis tersebut mendukung pengamatan serupa yang dilakukan dengan menggunakan MRI pada pasien skizofrenia yang hidup. Ganglia basalis telah mendapatkan perhatian teoritis karena 2 alasan. Pertama, karena banyak pasien skizofrenia mempunyai pergerakan yang aneh, bahkan tanpa adanya gangguan pergerakan akibat medikasi. Gerakan yang aneh dapat termasuk gaya berjalan yang kaku, menyeringaikan wajah dan stereotipik. Kedua, karena semua gangguan neurologis yang dapat memiliki psikosis sebagai suatu gejala penyerta, gangguan pergerakan yang mengenai ganglia basalis adalah salah satu yang paling sering berhubungan dengan psikosis. Beberapa penelitian pada thalamus menunjukkan sejumlah bukti penurunan volume atau kehilangan neuronal. Nukleus dorsal medial dari thalamus yang berhubungan dengan korteks prefrontal, ditemukan adanya pengurangan neuron. Jumlah total neuron, oligodendrosit berkurang sebesar 30-45% pada pasien skizofrenia.

Hiperaktivitas atau hipoaktivitas suatu neurotransmitter jelas berhubungan dengan berbagai enzim yang terlibat dalam proses metabolismenya (sintesis dan inaktivasi/degradasi), sensitivitas/ekspresi reseptor pasca-sinaps dan transporter untuk proses *reuptake*. Kesemuannya itu tentu dipengaruhi oleh interaksi berbagai gen (poligenetik) yang mengekspresikan protein-protein terkait. Faktor biologi lain yang berhubungan dengan etiopatogenesis skizofrenia adalah perubahan aktivitas imunologi yang dipengaruhi oleh terjadinya neuroinflamasi. Skizofrenia tidak terjadi sebagai akibat dari satu hipotesis etiologi yang berdiri sendiri, tetapi merupakan interaksi dari berbagai etiologi tersebut.

Faktor keturunan juga berperan dalam timbulnya skizofrenia. Hal ini telah dibuktikan dengan penelitian tentang keluarga-keluarga penderita skizofrenia terutama pada anak-anak kembar monozigot. Angka kesakitan bagi saudara tiri ialah 0,9–1,8%, bagi saudara kandung 7–15%, bagi anak dengan salah satu orangtua menderita skizofrenia sebesar 40–68%, bagi kembar heterozigot sebesar 2–15%, bagi kembar monozigot sebesar 61–86%. 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  $\alpha$ -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 (Amir 2011 Kaplan, 2015; ).

## 2. Faktor Psikologis

Masing-masing manusia dilahirkan dengan temperamennya. Orang yang terlalu peka/sensitif biasanya mempunyai masalah kejiwaan dan ketegangan yang memiliki kecenderungan mengalami gangguan jiwa. Freud beranggapan bahwa skizofrenia adalah hasil dari fiksasi perkembangan, dan merupakan konflik antara ego dan dunia luar. Secara umum kerusakan ego mempengaruhi interpretasi terhadap realitas dan kontrol terhadap dorongan dari dalam. Sedangkan pandangan psikodinamik lebih mementingkan hipersensitivitas terhadap berbagai stimulus menyebabkan kesulitan dalam setiap fase perkembangan selama anak-anak dan mengakibatkan stress dalam hubungan interpersonal. Gejala positif diasosiasikan dengan onset akut sebagai respon terhadap faktor pemicu/pencetus, dan erat kaitanya dengan



adanya konflik. Gejala negatif berkaitan erat dengan faktor biologis, sedangkan gangguan dalam hubungan interpersonal mungkin timbul akibat kerusakan intrapsikis, namun mungkin juga berhubungan dengan kerusakan ego yang mendasar. Berbagai pengalaman frustrasi, kegagalan dan keberhasilan yang dialami akan mewarnai sikap, kebiasaan dan sifatnya. Pemberian kasih sayang orang tua yang dingin, acuh tak acuh, kaku dan keras akan menimbulkan rasa cemas dan tekanan serta memiliki kepribadian yang bersifat menolak dan menentang terhadap lingkungan.

### 3. Faktor Lingkungan

Faktor psikososial meliputi adanya kerentanan yang hereditas terhadap stres yang semakin lama semakin kuat, adanya peristiwa trauma psikis, adanya pola hubungan orangtua-anak yang patogenik serta interaksi yang patogenik dalam keluarga dan lingkungan sosial (Amir N, 2011).

## 2.2. Skizofrenia dan inflamasi

Inflamasi adalah salah satu respon utama dari sistem imun *innate* terhadap infeksi, kerusakan jaringan dan stress. Biasanya ditandai dengan bengkak dan kemerahan yang di timbulkan akibat beberapa faktor proinflamasi seperti prostaglandin, sitokin dan *chemokines*. Prostaglandin adalah mediator yang menyebabkan respon febris dan dilatasi pembuluh darah sedangkan chemokines menarik leukosit ke jaringan yang rusak. Sitokin berfungsi untuk meregulasi rekrutmen dan aktivasi dari limfosit

serta diferensiasi sel imun termasuk induksi apoptosis sel dan menghambat sintesis protein. Pada kondisi normal inflamasi dikontrol oleh beberapa proses homeostasis yang membatasi proses inflamasi setelah dipicu oleh proinflamasi. Proses ini termasuk menghilangkan patogen dan berkontribusi terhadap perbaikan jaringan dan mencegah kerusakan jaringan yang sehat. Apabila proses ini terganggu maka proses inflamasi persisten terjadi.

Hubungan gangguan psikiatri dengan sistem imun telah banyak dipelajari. Beberapa studi terakhir menyebutkan hubungan sistem imun yang abnormal dengan patogenesis skizofrenia. Banyak yang mengaitkan skizofrenia dengan inflamasi kronis. Kelainan sistem imun terkait gen, sitokin dan MHC sering dikaitkan dengan patogenesis skizofrenia. Peran sistem imun juga diperkuat dengan hubungan antara penyakit dan skizofrenia seperti penyakit autoimun, inflamasi neurotoksik neurodegenerasi dan penurunan neurogenesis. Sistem imun bersifat dinamis dan sensitif terhadap perubahan dan dapat berhubungan dengan predisposisi genetik, faktor resiko lingkungan, penyakit dan efek pengobatan antipsikotik. Skizofrenia juga dapat bertumpang tindih dengan gangguan lain seperti gangguan metabolik.

Patogenesis yang sering diajukan adalah hipotesis epigenetik yaitu adanya agen infeksi atau lingkungan yang serangan kedua yang mengakibatkan gangguan berkembang dari kerentanan genetik yang diturunkan. Inflamasi masa prenatal sebagai faktor resiko terjadinya

skizofrenia sudah menjadi bahasan ahli saat ini. Sejumlah studi melaporkan bahwa penderita skizofrenia memiliki tingkat konsentrasi sitokin inflamasi yang lebih tinggi didalam darahnya dibandingkan kontrol. Ternyata tingginya tingkat konsentrasi sitokin inflamasi berhubungan erat dengan status mental penderita. Saat konsentrasi sitokin inflamasi tinggi, berhubungan dengan kekambuhan gejala psikosis pasien skizofrenia. Pada saat penderita stabil, tidak ada perbedaan konsentrasi sitokin inflamasi dengan kontrol (Miller et al., 2013). Inflamasi kronis merupakan salah satu yang memainkan perananas patofisiologi skizofrenia. Paparan infeksi atau disfungsi sistem imun pada awal kehidupan dapat menginduksi sensitisasi atau *preconditioning effects*. Paparan imunologis saat prenatal seperti kelahiran preterm, preeklamsi atau saat neonatal seperti asfiksia menyebabkan reaksi eksaserbasi yang menurunkan kondisi imunologis atau non-imunologis dikemudian hari. Hal ini tidak hanya mengganggu kekebalan, namun juga menjadi faktor resiko munculnya psikosis atau skizofrenia (Miller et al., 2013). Terapi ajuvan dengan antiinflamasi non steroid dan minosiklin dapat memperbaiki psikopatologi secara signifikan dan level sitokin pada *baseline* dapat digunakan sebagai respon terapi. (Meyer et al 2011)

### **2.2.1 Tanda inflamasi pada skizofrenia**

- 1) Inflamasi perifer

Tanda respon inflamasi perifer pada skizofrenia dibuktikan dengan adanya peningkatan kadar faktor proinflamasi spesifik, termasuk prostaglandin E2 (PGE2), *C-Reactive protein* (CRP), dan berbagai macam sitokin proinflamasi seperti IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, dan TNF-alpha. Respon inflamasi perifer ini mengakibatkan perubahan jumlah dan proporsi dari monosit dan total WBC dalam sirkulasi. Selain faktor proinflamasi ini ada pula faktor anti inflamasi seperti sIL-1RA dan sIL-2R terdapat pula IL-10 dan TGF-b yang melawan efek inflamasi dari TNF-alpha. Kesemua faktor ini mengakibatkan efek immunosupresan dan antiinflamasi. Hal ini berfungsi agar proses inflamasi tidak berlangsung terus-menerus. Efek ini mungkin berkurang sepanjang progresifitas gangguan skizofrenia.

Abnormalitas dari sitokin inflamasi termasuk up regulasi dari IL-1b, sIL-1RA, sIL-2R, IL-6, IL-8 dan TNF-alpha ditemukan pada pasien skizofrenia yang belum mendapatkan obat. Oleh karena itu perubahan ini mungkin tidak berhubungan dengan pemberian obat antipsikotik akan tetapi menandakan fenotip imunologi dari gangguan ini.

## 2) Inflamasi sentral.

Pada sistem saraf pusat mikroglia dan astrosit memiliki peran menginduksi dan membatasi proses inflamasi. Mikroglia dapat mensintesis sitokin, untuk meregulasi sel inflamasi. Mikroglia merupakan pertahanan imun pertama di susunan saraf pusat. Karena perannya dalam memodulasi sistem imun di otak banyak perhatian yang diberikan

mengenai proses inflamasi di susunan saraf pusat. Mikroglia sering dianggap sebagai pedang bermata dua . Pada sisi lain mikroglia mensekresi faktor neurotropik yang merangsang neurogenesis dan menghentikan proses inflamasi. Pada sisi lain aktivasi mikroglia yang berlebih mengakibatkan produksi berlebih faktor pro inflamasi yang mengakibatkan proses neurodegenerasi pada pasien skizofrenia di jaringan otak *post mortem* dan cairan serebrospinal ditemukan tanda inflamasi dan aktivasi mikroglia, disfungsi sawar darah otak, peningkatan aktivitas retroviral, antibodi struktur otak, aktivasi sel T dan ketidakseimbangan sitokin. Pemeriksaan dengan PET memastikan hiperaktivasi mikroglia di temporolimbik otak. Hiperaktivitas mikroglia di otak dapat mengakibatkan apoptosis neuronal, dan kerusakan otak yang umumnya terjadi pada gangguan neurodegeneratif dengan memproduksi sitokin proinflamasi dan radikal bebas seperti *nitric superoxide*.

Terdapat juga bukti keterlibatan astrosit pada proses inflamasi skizofrenia. Level S100B serum/CSF pada pasien skizofrenia meningkat. S100B adalah protein yang di sekresi oleh astrosit untuk mengatur mekanisme signaling sel glial. S100B melambangkan aktivitas sel glial sehingga bila kadarnya meningkat dapat dipastikan aktivitas astrosit meningkat dan secara langsung berdampak pada aktivitas mikroglial. Peningkatan kadar IL-1b dan IL6 dan upregulasi COX juga dilaporkan pada pasien skizofrenia. Sedangkan ekspresi antiinflamasi dan imunosupresan seperti sIL-1RA dan TGF-b berkurang. Dapat disimpulkan

pada susunan saraf pusat pasien skizofrenia terjadi penguatan aktivitas pro inflamasi dan melemahnya aktivitas anti inflamasi.

### **2.2.2 Sumber aktivasi respon inflamasi pada skizofrenia**

#### 1. Predisposisi genetik

Telah lama diketahui bahwa skizofrenia adalah gangguan yang bersifat hereditas yang melibatkan banyak abnormalitas genetik. Beberapa gen yang mungkin relevan dengan gangguan skizofrenia termasuk *neuregulin-1* (NRG-1), *Catechol-O-Methyltransferase* (COMT) dan *disrupted in schizophrenia* (DISC-1). Akan tetapi gen tersebut hanya bermakna pada populasi kecil.

Studi *Genome Wide Association Studies* (GWAS) dilakukan untuk menentukan varian genetik yang berpengaruh pada skizofrenia pada populasi besar. Purcell et al 2009 sebagaimana dikutip Meyer et al 2011 mengatakan GWAS mengimplikasikan varian genetik pada *Major Histocompatibility Complex* (MHC) pada kromosom 6 sebagai faktor yang berpengaruh pada skizofrenia. Pada manusia MHC memiliki 140 region yang berimplikasi pada fungsi imun. Penemuan ini mengindikasikan kemungkinan kelainan imunologi memiliki etiologi genetik.

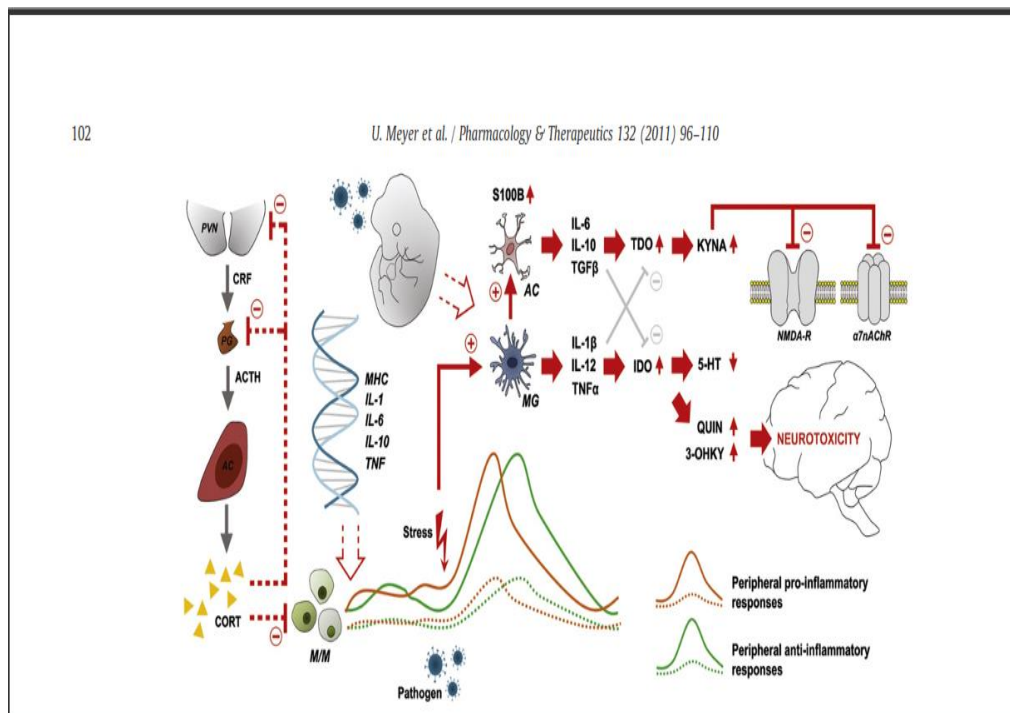
Impresi ini juga didukung dengan beberapa laporan variasi genetik pada beberapa gen / promotor polimorfisme gen sitokin pada orang dengan skizofrenia. Pasien skizofrenia dilaporkan memiliki varian alel pada gen promotor IL-1 dan IL-1RA, IL-10 dan TNF- $\alpha$ . Kemungkinan varian genetik memiliki dampak fungsional sintesis protein sitokin.

## 2. *Early life immune priming*

Eksposur perinatal terhadap infeksi dan aktivasi imun adalah salah satu faktor lingkungan yang penting pada fungsi imun postnatal. Paparan maternal pada masa prenatal terhadap endotoksin bakteri seperti liposakarida atau sitokin IL-6 pada studi binatang menunjukkan peningkatan densitas mikroglia dan peningkatan faktor proinflamasi pada sentral dan perifer pada *offspring*. Perubahan inflamasi ini dapat bertahan hingga dewasa. Hal ini menandakan perubahan imun pada masa awal kehidupan berpengaruh pada keadaan imun postnatal mempengaruhi neurodevelopmental dan meningkatkan kerentanan herediter. Pada masa dewasa kejadian serangan kedua dapat mencetuskan gangguan berkembang ke arah psikotik.

## 3. Gangguan umpan balik neuroendokrin

Fungsi imun dapat dikaitkan dengan sistem neuroendokrin. Aktivasi sistem imun meningkatkan aktivitas HPA aksis, proses yang dimediasi sitokin proinflamasi. Pelepasan glukokortikoid pada korteks adrenal mengontrol homeostasis pada aktivasi imun dengan menekan sistem imun dan respon inflamasi dengan menekan produksi sitokin pro inflamasi dan mediator radang. Kurangnya hambatan umpan balik pada HPA aksis dapat mengakibatkan proses peradangan yang berkepanjangan. Gangguan ini dapat berimplikasi pada memberatnya gejala negatif.



Gambar 1. Konsekuensi akibat respons inflamasi yang teraktivasi ( Meyer et al 2011)

### 2.2.3. Hubungan Proses Inflamasi dan gejala Klinis Skizofrenia

#### 1. Gejala positif

Sitokin proinflamasi seperti IL-1b, Il-6 dan TNF-a, diketahui memiliki peran penting dalam modulasi berbagai fungsi otak. Meyer et al 2011 mengatakan peningkatan aktivitas imun di sentral dan perifer mengakibatkan gangguan fungsi afektif, emosi dan sosial. Salah satu mekanisme yang sering dikaitkan adalah melalui gangguan metabolisme triptofan. Triptofan adalah asam amino esensial yang diperlukan untuk biosintesis serotonin. Peningkatan aktivitas proinflamasi meningkatkan degradasi triptofan menjadi *kynurenin* oleh enzim *indoleamine 2,3-dioxygenase* (IDO) yang selanjutnya mengurangi bioavailabilitas triptofan



untuk sintesis serotonin. Selain kaitannya gejala depresi, insufisiensi serotonin juga memegang peranan penting pada gejala negatif skizofrenia. Selain kontribusinya ke gejala negatif, peningkatan aktivitas proinflamasi juga berhubungan dengan gejala positif khususnya berkaitan dengan peningkatan sintesis dan pelepasan dopamin dan noradrenalin. Hal ini mungkin berkaitan dengan aktivitas enzim *tyrosine hydroxylase* (TH). Peningkatan dopamin dan noradrenalin berperan pada munculnya gejala positif.

## 2. Gejala Negatif

Sitokin pro inflamasi seperti sudah lama dikenal berperan penting dalam berbagai pengaturan fungsi otak. Satu hal yang telah dipastikan adalah, dengan memperkuat sitokin pro inflamasi perifer dan sentral akan memunculkan gejala yang ditandai dengan kerusakan afektif, fungsi emosi dan sosial. Sebagai contoh, pemberian sitokin pro inflamasi di perifer dan sentral akan menyebabkan tingkah laku anhedonik dan gangguan-gangguan sosial, keduanya secara konstan terhubung dengan gejala-gejala negatif dari skizofrenia. Lebih lanjut, inflamasi perifer memperkuat keikutsertaan pelepasan IL-6 telah berhubungan dengan gambaran gejala negatif, yaitu kekurangan perhatian yang berkelanjutan dan retardasi psikomotor.

Mekanisme neuroimunologi yang berkaitan memperkuat aktivitas pro inflamasi dapat menginduksi dari gangguan afektif, emosi dan sosial dengan melibatkan perubahan di metabolisme triptofan pusat. Triptofan

adalah sebuah asam amino esensial yang dibutuhkan untuk membiosintesis serotonin. Seperti pernah didiskusikan secara mendetail di tempat lain , memperkuat aksi pro inflamasi di sistem saraf pusat menuntun untuk peningkatan degradasi tryptophan menjadi *kynurenine* melalui *indoleamine 2,3-dioxygenase* (IDO), dengan demikian dapat menurunkan bioavailabilitas dari triptofan untuk sintesis serotonin. Karenanya, peningkatan aksi pro-inflamasi dalam sistem saraf pusat dapat secara kritis berkontribusi dalam kekurangan serotonin pusat. Selain keterlibatan triptofan dalam gangguan depresi , kekurangan serotonin dianggap berperan penting dalam patogenesis dari gejala negatif skizofrenia .

Seperti yang sudah dijelaskan pengaktifan respon inflamasi, berkorelasi positif dengan tanda inflamasi perifer dan sentral dari skizofrenia dan gejala negatif. Pertama, adanya asosiasi antara peningkatan level S100B dan gejala negatif yang persisten sama buruknya dengan respon terapeutik pada pasien dengan skizofrenia . Lebih lanjutnya, konsentrasi plasma IL-6 dan IL-8 sebagai indikasi penanda yang larut dalam sawar darah otak telah dilaporkan sebagai korelasi positif dengan keparahan dari gejala skizofrenia. Penemuan-penemuan tersebut telah dilengkapi dengan penelitian yang menunjukkan bahwa serum CRP secara positif berhubungan dengan gejala positif dalam subset pasien skizofrenia menampilkan tanda peningkatan dari marker inflamasi di perifer. Adanya asosiasi spesifik antara tingginya level

CRP dan gejala negatif didapatkan pada pasien-pasien yang terjadi peningkatannya penanda ini.

### 3. Gejala Kognitif

Dampak dari respons aktivasi inflamasi pada pasien skizofrenia dapat dihubungkan dengan penyakit yang berhubungan dengan gangguan kognitif. Adanya bukti dari korelasi positif antara tingkat keparahan dari defisit kognitif dan peningkatan level dari tanda inflamasi dari pasien skizofrenia, termasuk IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF-alpha, CRP dan S100B . Dampak disfungsi kognitif yang disebabkan oleh proses inflamasi masih butuh penjelasan lebih lanjut. Meskipun, penelitian pada hewan dan investigasi korelatif pada individu non skizofrenia menunjukkan bahwa peran inflamasi pada pasien gangguan kognitif yang terutama sekali mempengaruhi efek domain dari fungsi eksekutif, perhatian yang berkelanjutan dan daya ingat yang bekerja , kesemuaan ini tersirat dalam skizofrenia . Investigasi molekular dalam penelitian pada *animal model* juga dapat dikonfirmasi bahwa sitokin pro inflamasi dapat menggunakan berdampak plastisitas sinaps, yang dapat timbulnya substrat neuron yang penting sebagai aspek multipel dari pembelajaran dan daya ingat . Meskipun begitu kelainan aktivitas pro inflamasi yang dapat diamati berpengaruh pada efek kognitif melalui kerangka modulasi sinaps dan fungsi . Sitokin pro inflamasi telah dijabarkan untuk digunakan sebagai interaksi fungsional langsung dengan sistem neurotransmitter spesifik dan reseptornya. Perhatian khusus pada konteks ini, baru-baru ini dijelaskan

dengan interaksi antarasistem sinyal IL-1 $\beta$  dan reseptor kompleks N-methyl-D-aspartate (NMDA), yang selanjutnya terlibat dalam berbagai proses kognitif secara kritis .

Mekanisme neural alternatif yang memperkuat aktivitas pro inflamasi dapat mempengaruhi fungsi kognitif dan lagi hal ini berhubungan dengan perubahan mekanisme *kynurenine*. Ketidakseimbangan pada aktivitas astrosit, mikroglia dapat menghasilkan perubahan aktivitas enzim katalis yang pada akhirnya dapat meningkatkan produksi KYNA. KYNA adalah antagonis reseptor NMDA. Gangguan sinyal glutaminergik sering dihubungkan dengan skizofrenia pada umumnya dan timbulnya gangguan yang berkaitan dengan gejala kognitif. Terlebih lagi, peningkatan produksi KYNA dan perubahan pada metabolisme kynurenine secara konsisten terdapat pada pasien skizofrenia. Pada studi binatang menunjukkan peningkatan KYNA menyebabkan gangguan kognitif yang terkait skizofrenia. Kesimpulannya terdapat bukti yang mendukung teori di mana aktivitas pro inflamasi dapat menyebabkan gangguan kognitif melalui modulasi inflamasi terkait metabolisme kynurenine dan gangguan signaling reseptor NMDA.

Selain berpengaruh pada signaling reseptor NMDA, KYNA juga secara poten menghambat neurotransmisi kolinergik dengan memblokir reseptor nikotinik dari asetilkolin. Khususnya,  $\alpha 7$  n AChRs. Dalam menjaga keseimbangan dengan gangguan nAChR signaling pada kontribusi yang disarankan dengan gejala kognitif pada skizofrenia, hambatan pada

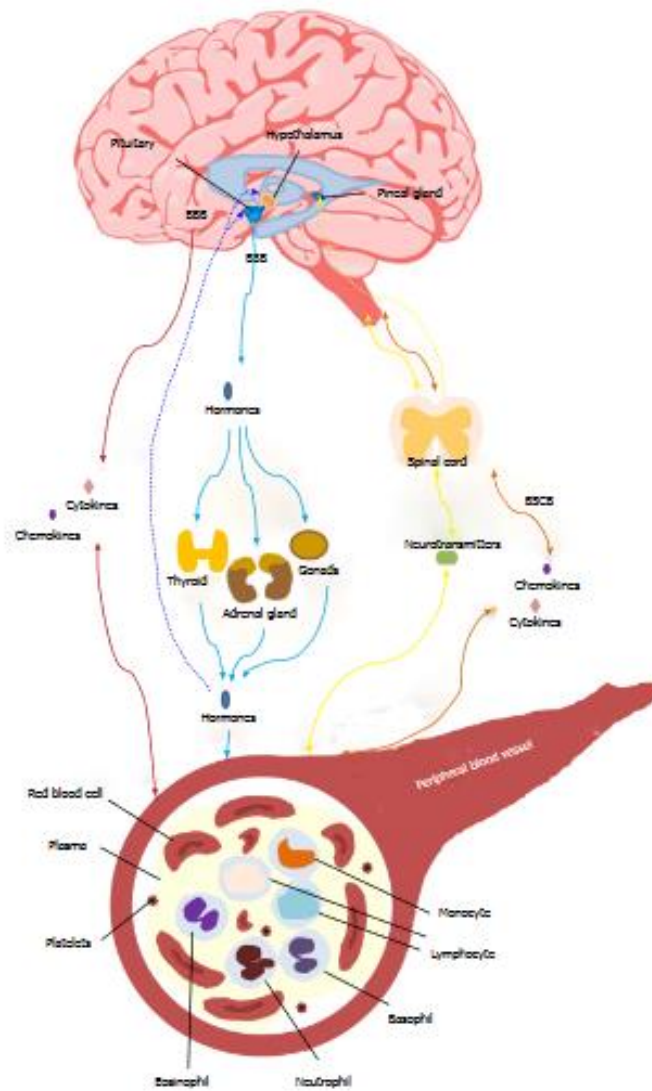
nAChR oleh produksi berlebihan KYNA dapat menyediakan hubungan neuroimunologikal tambahan antara respon pusat inflamasi yang teraktivasi dan munculnya kerusakan kognitif pada gangguan ini.

#### **2.2.4. Gambaran Leukosit Pada Skizofrenia**

Sitokin proinflamasi dapat mengakibatkan iregularitas dari sistem imun yang berhubungan dengan patofisiologi dari skizofrenia dan cenderung meningkat pada pasien skizofrenia. Sitokin seperti IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 dan TNF-alpha dilepaskan dari sel monosit, limfosit dan microglia dan berperan penting dalam inflamasi. Peningkatan neutrofil juga dapat terjadi sebagai aktivasi dari TNF-alpha dan IL-8. IL-6 diketahui menyebabkan diferensiasi sel-B dan sel T dan pertumbuhan dari sel B.

Leukosit, neutrofil dan CRP diperkirakan memainkan peran dalam inflamasi, meningkat seiring dengan gejala skizofrenia akibat sitokin. Studi binatang oleh Demir et al 2015 mengatakan respon inflamasi menunjukkan IL-6 dan neutrofilnya meningkat di darah tepi. Aktivasi sel T dan monosit diakibatkan meningkatnya produksi IL-1 dan IFN-gamma dan hal ini berhubungan dengan meningkatnya hitung jenis dari leukosit. Sebagai tambahan peningkatan IL-6 sepertinya berjalan seiring peningkatan rasio leukosit neutrofil dan peningkatan CRP. Sering juga ditemukan penurunan proliferasi limfosit, sel B dan sel T sebagai akibat imunitas seluler yang menurun yang ditandai dengan turunnya T-4 *helper* limfosit dan meningkatnya T-8 *helper*. Limfositopenia dapat juga terjadi

akibat tertekannya imunitas seluler oleh kortisol dan prolaktin, redistribusi limfosit ke sistem limfatik dan proses apoptosis yang dipercepat akibat TNF-alpha (Miller et al 2013) . Kaplan et al 2011 mengatakan bahwa skizofrenia sering dihubungkan dengan abnormalitas sistem imun dimana sering ditemukan pengurangan jumlah dan responsifitas sel limfosit. Sunbu et al 2016 mengatakan peningkatan nilai neutrofil dapat menggambarkan proses inflamasi dan rendahnya nilai limfosit menggambarkan rendahnya kesehatan umum dan stres fisiologis. Leukosit dan hitung jenis neutrofil seringkali meningkat akibat aktivasi dari IL-8 yang dilepaskan oleh monosit yang meningkat pada pasien skizofrenia.



Gambar 2. Skema interaksi antara inflamasi pada SSP dengan parameter imunologis darah tepi ( Lai et al., 2016)

Hal ini sejalan dengan studi sebelumnya mengenai inflamasi dimana Jima et al 1999 mencoba menginjeksikan liposakarida pada studi binatang dan mendapatkan limfosit menurun ke 85% setelah 4-6 jam dan neutrofil yang meningkat hingga 300% setelah 90 menit, monosit berkurang ke 96%. Pada saat adanya patogen atau kerusakan jaringan

sistem imun teraktivasi dengan melepaskan sitokin proinflamasi yang mempromosikan proses radang dengan merekrut sel monosit dan fagosit termasuk netrofil dan limfosit. Pengaruh netrofil bukan terletak pada jumlahnya karena sifat netrofil yang cepat masa paruhnya tetapi efeknya dalam melepaskan sitokin proinflamasi. (G-CSF) (Meyer 2013, Muller 2011).

Factor	Main cellular source	Main biological activities	Effect in schizophrenia	References
IL-1 $\beta$	Activated monocytes/macrophages; endothelia cells; microglia.	Promotion of fever (endogenous pyrogen); stimulation of other pro-inflammatory cytokines and hematopoietic growth factors; induction of acute-phase proteins; stimulation of HPA axis; activation of T-, B- and endothelial cells.	↑ (Serum/plasma) ↑/↓ (CNS)	Theodoropoulou et al., 2001; Song et al., 2009. Barak et al., 1995; Söderlund et al., 2009.
sIL-1RA	Activated monocytes/macrophages; endothelia cells; fibroblasts, astrocytes.	Inhibition of IL-1 activity; homeostatic control of inflammation through anti-inflammatory actions.	↑ (Serum/plasma)	Maes et al., 1996; Akiyama, 1999; Sirota et al., 2005. Toyooka et al., 2003
IL-2	T <sub>H</sub> 1 cells	Activation, growth, and differentiation of T cells; promotion of antigen-specific immune responses; stimulation of pro-inflammatory cytokine production by polymorphonuclear neutrophils and natural killer cells.	↓ (CSF) ↑/↔ (CNS) ↑/↔ (CNS)	Barak et al., 1995; McAllister et al., 1995; Kim et al., 2000; Zhang et al., 2002. Licinio et al., 1993; Barak et al., 1995; McAllister et al., 1995; Rapaport et al., 1997.
sIL-2RA	Activated T cells.	Inhibition of IL-2 activity; homeostatic control of T cell activation.	↑ (Serum/plasma)	Maes et al., 1994; Bresee and Rapaport, 2009; Akiyama, 1999.
IL-6	Activated monocytes/macrophages; T cells (T <sub>H</sub> 2 and T <sub>H</sub> 17 cells); hepatocytes; osteoclasts; fibroblasts; astrocytes.	Promotion of fever (endogenous pyrogen); induction of acute-phase proteins; stimulation of immunoglobulin-G production; activation of T cells; stimulation of HPA axis.	↓ (CSF) ↑ (Serum/plasma) ↑/↔ (CNS)	Maes et al., 1994; Akiyama, 1999; van Kammen et al., 1999; Zhang et al., 2002; Na and Kim, 2007; Kim et al., 2009. van Kammen et al., 1999; Garver et al., 2003.
sIL-6R	Activated monocytes/macrophages; hepatocytes; osteoclasts.	Augmentation of IL-6 responses by acting as an IL-6 agonist.	↓ (Serum/plasma) ↑ (CNS)	Maes et al., 1994; Müller et al., 1997a. Müller et al., 1997a.
IL-8	Activated monocytes/macrophages; endothelia cells; fibroblasts.	Activation of neutrophils; chemotactic for neutrophils, T cells and basophils.	↑ (Serum/plasma)	Maes et al., 2002; Zhang et al., 2002.
IL-10	Activated monocytes/macrophages; T cells (T <sub>H</sub> 2 cells); B cells.	Inhibition of pro-inflammatory cytokine synthesis; inhibition of sepsis; promotion of humoral immune responses involving antibody secretion.	↑ (Serum/plasma)	Maes et al., 2002; Kunz et al., 2011.
TNF- $\alpha$	Activated monocytes/macrophages; T cells (T <sub>H</sub> 1 cells); natural killer cells; endothelia cells; microglia.	Promotion of fever (endogenous pyrogen) and sepsis; direct cytotoxic effects by inducing apoptosis; activation of monocytes, lymphocytes, and endothelial cells.	↑ (Serum/plasma)	Theodoropoulou et al., 2001; Na and Kim, 2007; Kim et al., 2009; Song et al., 2009.
sTNFR	Virtually all nucleated cells.	Inhibition of TNF activity; homeostatic control of inflammation through anti-inflammatory actions.	↑ (Serum/plasma)	Coelho et al., 2008; Hope et al., 2009.
TGF- $\beta$	Megakaryocytes; T cells (T <sub>H</sub> 3 cells).	Inhibition of pro-inflammatory cytokine synthesis; inhibition of natural killer cell activity and growth of T- and B-cells; in the presence of IL-6 stimulation of T <sub>H</sub> 17 cells.	↑ (Serum/plasma)	Kim et al., 2004.
PGE <sub>2</sub>	All nucleated cells expressing arachidonic acid.	Central mediator of fever and pain; promotion of vasodilation and vascular permeability.	↑ (Serum/plasma)	Kaiya et al., 1989.
CRP	Hepatocytes in response to pro-	Activation of the complement system;	↑ (Serum/plasma)	Dickerson et al., 2007;

Tabel 1 Gambaran penanda inflamasi skizofenia dan implikasinya di darah perifer dan CNS (Meyer et al., 2011)



### **2.2.5. Rasio Netrofil Limfosit Sebagai Penanda Inflamasi Pada Skizofrenia**

Ratio netrofil limfosit (RNL) merupakan nilai perbandingan persentase netrofil dan persentase limfosit yang didapatkan dari pemeriksaan darah tepi. RNL merupakan penanda inflamasi subklinis sistemik yang murah dan dapat tersedia kapan saja, sering dipakai sebagai pemeriksaan rutin dalam setting klinis (Forget et al 2017). Awalnya RNL dikembangkan oleh Zahorec et al (2001) sebagai indikator mudah untuk menilai intensitas stres dan inflamasi sistemik. Hal ini berdasar dari studi sebelumnya oleh Jima et al (1999) dalam Zahoe et al 2001 yang menemukan pada tikus yang disuntik endotoksin liposakarida yang memberikan respon imun perubahan komposisi darah putih dimana terjadi peningkatan jumlah neutrofil dan menurunnya angka limfosit. RNL menggabungkan neutrofil sebagai komponen inflamasi aktif serta limfosit sebagai regulator dan komponen protektif dalam satu kesatuan parameter. Peningkatan neutrofil dengan persentase konstan dan penurunan limfosit yang persentasenya lebih kecil, sehingga sulit untuk menilai inflamasi hanya dari masing-masing sel sehingga lebih efektif bila menilai rasionya ( Wykonski et al 2017). RNL adalah prediktor inflamasi yang handal dan sebelumnya sudah dikaitkan dengan prognosis buruk pada pankreatitis, penyakit jantung koroner. RNL juga diketahui berkaitan dengan stres kronis pada studi binatang. Masih belum banyak studi mengenai keterkaitan RNL dengan gangguan mental. Umumnya RNL

dipakai di studi gangguan mental untuk mengaitkan proses inflamasi kronis pada gangguan psikiatri dan abnormalitas komposisi darah putih pada pemeriksaan darah tepi. Banyak peneliti yang mengaitkan gangguan psikotik dan gangguan mood karena keterkaitan inflamasi dalam patogenesisnya dengan hasil yang bervariasi. Murat Semiz et al (2014) melaporkan meningkatnya nilai RNL pada pasien skizofrenia dibandingkan dengan kontrol sehat tetapi peningkatan ini tidak berkorelasi dengan nilai BPRS. Awalnya RNL diduga sebagai akibat dari sindrom metabolik akibat pemakaian antipsikotik atipikal. Akan tetapi Nalan Varsak et al 2016 mengemukakan bahwa RNL meningkat pada episode pertama psikosis yang belum mendapat obat dibanding dengan kontrol normal. Hal ini menunjukkan bahwa RNL melambangkan inflamasi yang merupakan fenotip dari penyakitnya dan neuroinflamasi merupakan patogenesis dari penyakit. Burak Kulakzisoglu et al ( 2016) mengaitkan total leukosit, RNL dan total Status Oksidasi ( TOS ) pada pasien skizofrenia dan mendapatkan hasil total leukosit dan RNL yang berkaitan dengan skor PANSS, korelasi bermakna juga didapatkan antar RNL dan total stres oksidatif.

### **2.3. *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)***

PANSS adalah 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 eksplorasi dari klasifikasi pasien berdasarkan kelas gejala dominan. Salah satu kekuatan PANSS adalah konsistensinya dalam skoring pasien secara individual sejalan dengan waktu dan juga perjalanan penyakit.

#### **2.4 Penilaian disfungsi kognitif pada pasien skizofrenia**

Schizophrenia Cognition Rating Scale versi Indonesia (SCORSVI) adalah suatu skala pengukuran yang berbasis pada wawancara dan berfokus pada fungsi sehari-hari. SCORSVI terdiri dari 20 item pertanyaan yang harus ditanyakan oleh pewawancara kepada pasien dan informan

pada suatu wawancara yang terpisah. Informan adalah orang yang mempunyai hubungan dan atau mempunyai sejumlah kontak/interaksi sehari-hari dengan pasien. Informan bisa anggota keluarga, teman, petugas sosial, perawat dan lain-lain. Setiap item pertanyaan dinilai dengan 4 poin skala pengukuran, yaitu : 1 : tidak ada ; 2 : ringan ; 3 : sedang ; 4 : parah. Ada juga kemungkinan memasukkan skala N/A (non-applicable) apabila karena sesuatu hal yang berhubungan dengan kondisi pasien, pertanyaan tidak bisa diterapkan. (Herdaetha, A., 2009 ; Keefe, R., et al., 2006).

Selain 20 item pertanyaan, ada juga penilaian skala fungsi global (1-10), yang harus dilengkapi oleh pewawancara pada akhir wawancara. Penilaian skala fungsi global inilah yang dipakai untuk menilai ada tidaknya disfungsi kognitif pada pasien skizofrenia, di mana 1 adalah tidak ada disfungsi kognitif dan 10 adalah disfungsi kognitif yang paling parah. (Keefe, R., et al., 2006).

SCORSVI mempunyai kelebihan yaitu : waktu yang digunakan lebih singkat, jumlah pertanyaan yang tidak terlalu banyak, ada dua sumber informasi yang bisa digali (dari pasien sendiri dan informan), menilai fungsi kognitif secara lengkap, ada penilaian fungsi global dan sudah pernah dilakukan uji validitas internal maupun eksternal oleh Keefe, *et al.* (2009). (Keefe, R., *et al.*, 2006 ; Herdaetha, A., 2009 ).

SCORSVI telah divalidasi oleh Hardaetha dan Raharji (2009) dengan hasil sebagai berikut : (Herdaetha, A., 2009)

- 1) Dalam uji validitas tiap butir pertanyaan yang diajukan kepada pasien, 6 butir pertanyaan (30%) memiliki nilai validitas tinggi dan 14 butir pertanyaan (70%) memiliki nilai validitas sangat tinggi. Nilai reliabilitas (*Croncah's Alpha*) sebesar 0,976, menunjukkan bahwa instrumen SCORSVI tersebut sangat reliabel.
- 2) Dalam uji validias tiap butir pertanyaan yang ditujukan kepada informan, 7 butir pertanyaan (35%) memiliki nilai validitas tinggi dan 13 butir pertanyaan (65%) memiliki ilai validitas sangat tinggi. Nilai reliabilitas (*Cronbach's Alpha*) sebesar 0,977, menunjukkan bahwa istrumen SCORSVI tersebut sangat reliabel.

Dalam uji sensitivitas dan spesifisitas juga didapatkan nilai yang tinggi yaitu sensitivitas sebesar 92,8% dan spesifisitas 93,7%. Ini menunjukkan bahwa instruen SCORSVI dapat mengukur fungsi kognitif pasien skizofrenia dengan benar. (Herdaetha, A., 2009).