

**KARYA AKHIR**

**PERBANDINGAN ANTARA KADAR SERUM IL-2 DAN SKOR PANSS  
PASIEN SKIZOFRENIA YANG MENDAPAT TERAPI HALOPERIDOL  
DENGAN RISPERIDON**

*COMPARISON BETWEEN SERUM INTERLEUKIN 2 LEVELS  
AND PANSS SCORES IN SCHIZOPHRENIC PATIENTS WHO  
RECEIVED HALOPERIDOL WITH RISPERIDONE THERAPY*



**NOVIANTI HAJAI**

**C065171004**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JIWA**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2021**

**PERBANDINGAN ANTARA KADAR SERUM IL-2 DAN SKOR PANSS  
PASIEN SKIZOFRENIA YANG MENDAPAT TERAPI HALOPERIDOL  
DENGAN RISPERIDON**

**KARYA AKHIR**

*Sebagai salah satu syarat untuk mencapai Gelar Spesialis*

***Program Studi Ilmu Kedokteran Jiwa***

*Disusun Dan Diajukan Oleh:*

**NOVIANTI HAJAI**

*Kepada*

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JIWA**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2021**

**LEMBAR PENGESAHAN**

**PERBANDINGAN ANTARA KADAR SERUM IL-2 DAN SKOR PANSS PASIEN  
SKIZOFRENIA YANG MENDAPAT TERAPI HALOPERIDOL DENGAN  
RISPERIDON**

*Comparison of Interleukin 2 with PANSS scores of Schizophrenic Patients  
Receiving Haloperidol and Risperidone Therapy*

Disusun dan diajukan oleh:

**NOVIANTI HAJAI**  
**C065171004**

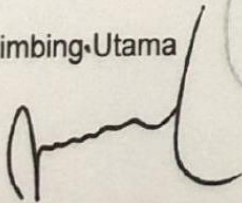
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis-I Ilmu Kedokteran Jiwa  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal **12 OKTOBER 2021**

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

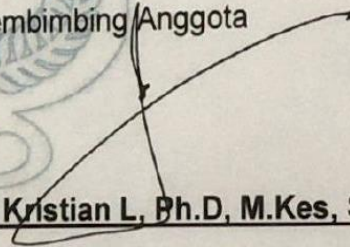
Menyetujui:

Pembimbing Utama



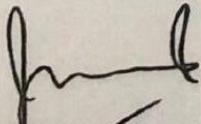
Prof. dr. A. Javalangkara.T, Ph.D, Sp.KJ(K)  
NIP. 19550221 1987021001

Pembimbing Anggota



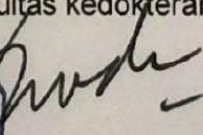
dr. Kristian L, Ph.D, M.Kes, Sp.KJ

Kepala Program Studi



Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ  
NIP. 197001142001122001

Dekan Fakultas kedokteran



Prof. dr. Buda, Ph.D, Sp.M(K), M.Med. Ed  
NIP. 19561231 199503 1 009

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Novianti Hajai

NIM : C065171004

Program Studi : Ilmu Kedokteran Jiwa

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis yang saya susun yang berjudul: **“Perbandingan Antara Kadar Serum IL-2 Dan Skor PANSS Pasien Skizofrenia Yang Mendapat Terapi Haloperidol Dengan Risperidon”**, 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, 12 Oktober 2021



## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kita panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas limpahan nikmat, berkah, dan rahmat-Nya sehingga dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “**Perbandingan Antara Kadar Serum IL-2 Dan Skor PANSS Pasien Skizofrenia Yang Mendapat Terapi Haloperidol Dengan Risperidon**” sebagai salah satu persyaratan dalam Ujian Akhir Nasional / National Board Examination (NBE) dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kedokteran Jiwa.

Pada penyusunan tesis ini, tentunya saya mengalami beberapa kendala, hambatan, tantangan, serta kesulitan namun karena adanya bimbingan dan dukungan dari berbagai pihak sehingga akhirnya tesis ini dapat terselesaikan dengan baik.

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

1. Bapak Dr. dr. Sonny T. Lisal, Sp.KJ sebagai penguji Internal dan sekaligus sebagai Kepala Departemen Psikiatri FK-UNHAS yang telah sabar membimbing saya serta memberikan dukungan moril selama menjalani pendidikan dan Ibu dr. Gita Vita Soraya, Ph.D penguji Eksternal tesis saya yang sabar membimbing dan memberi dukungan untuk menyempurnakan tesis ini.
2. Bapak Prof. dr. Andi Jayalangkara Tanra, Ph.D, Sp.KJ(K) sebagai Guru Besar di bagian Ilmu Kedokteran Jiwa sekaligus sebagai Pembimbing

utama dan Bapak dr. Kristian Liaury, Ph.D, M.Kes, Sp.KJ sebagai Pembimbing anggota, serta Bapak dr. Andi Alfian Zainuddin, MD, MPH, Ph.D sebagai Pembimbing Statistik yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga tanpa kenal lelah dalam memberikan bimbingan kepada saya dalam proses penyusunan tesis ini.

3. Ibu Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ sebagai Kepala Program Studi atas saran-saran dan Ibu dr. Erlyn Limoa, Sp.KJ, Ph.D sebagai Sekretaris Program Studi, atas saran-saran dan arahan yang bermanfaat sehingga mendorong saya untuk menyempurnakan tesis ini.
4. Seluruh supervisor, staf dosen dan staf administrasi Psikiatri FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan motivasi kepada saya selama pendidikan.
5. Teman-teman seangkatan, dr. Ahmad Andi Sameggu, dr. Andi Nursabhrina Julianti, dr. Dessy Natalia, dr. Edy Husnul Mujahid, dr. Sri Purwatiningsih, yang bersama-sama selama pendidikan, dalam keadaan suka maupun duka, dengan rasa persaudaran saling membantu dan saling memberikan semangat selama masa pendidikan.
6. Senior-senior dr. Ekachaeryanti Zain, Sp.KJ, dr. Veraferial Muchtar, Sp.KJ, dr. Willy Jaya Suento, Sp.KJ, dr. Mirna M Zain, Sp.KJ, dr. Yuliasuty, Sp.KJ, dr. Trianny Rakhmawati, Sp.KJ, dr. Herwina Sp.KJ, Teman-teman Residen Psikiatri yang telah memberikan dukungan dan bantuan selama masa pendidikan.

7. Kedua orang tua ayahanda dr. Eddy Djajakusli Sp.PD dan ibunda dr. Imelda Gunawan Sp.OG atas kasih sayang, dukungan, dan terutama doa yang senantiasa diberikan sehingga bisa melewati masa pendidikan ini. Suami tercinta dr. Leonard Kamoli Sp.PD dan anak-anak tersayang Christabel Eleanor Kamoli, Nicholas Theodore Kamoli dan Eliezer Theodore Kamoli atas pengertiannya, semangat, dan doa yang selalu diberikan.
8. Seluruh responden penelitian yang telah turut dalam penelitian ini. Pihak RS Unhas dan Residen / MPPDS Fakultas Kedokteran Unhas atas bantuannya selama masa penelitian.
9. Pihak-pihak yang tidak dapat saya sebutkan namanya satu persatu, yang telah memberikan bantuan dalam berbagai hal.

Saya menyadari sepenuhnya bahwa penyusunan tesis ini masih jauh dari kesempurnaan. Semoga tesis yang telah saya susun ini yang diajukan dalam Ujian Akhir Nasional / National Board Examination (NBE) mendapatkan penilaian, kritik, dan saran yang membangun untuk perbaikan tesis ini selanjutnya.

Makassar, 12 Oktober 2021



Novianti Hajai

## ABSTRAK

**Novianti Hajai**, Perbandingan Antara Kadar Serum IL-2 Dan Skor PANSS Pasien Skizofrenia Yang Mendapat Terapi Haloperidol Dengan Risperidon  
(Dibimbing Oleh Andi Jayalangkara Tanra, Kristian Liaury dan Andi Alfian Zainuddin)

**Tujuan:** Interleukin-2 (IL-2) mungkin terlibat dalam patofisiologi Skizofrenia. Peningkatan kadar IL-2 telah ditemukan dalam serum pasien skizofrenia pada penelitian-penelitian sebelumnya. Beberapa antipsikotik telah dikaitkan dengan Penurunan IL-2. Sehingga pada penelitian ini kami ingin melihat perbandingan antara kadar serum IL-2 pasien Skizofrenia yang mendapat terapi Haloperidol dengan Risperidone dan melihat hubungan Kadar serum IL-2 dengan Skor PANSS pasien Skizofrenia yang mendapat terapi Haloperidol dan Risperidone.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain kohort prospektif yang terdiri dari 36 pasien Skizofrenia yang tidak meminum obat antipsikotik selama 2 minggu dan menjalani rawat inap Rumah sakit Khusus Provinsi Sulawesi Selatan. Setelah itu pasien di kelompokkan menjadi dua kelompok yang masing-masing kelompok sebanyak 18 orang yaitu, kelompok pasien yang memperoleh Haloperidol dan kelompok pasien yang memperoleh Risperidone kemudian di evaluasi sampai pekan ke-4. Metode pemeriksaan sampel yang digunakan adalah ELISA untuk melihat kadar IL-2 serum darah. Gejala Klinis Skizofrenia dinilai menggunakan skor PANSS.

**Hasil:** Penelitian menunjukkan bahwa Kadar Serum IL-2 menurun pada pekan ke-4 setelah terapi antipsikotik pada kedua kelompok. Penurunan skor PANSS kelompok Risperidone lebih besar dari kelompok Haloperidol pada pekan ke 3 dan pekan ke 4. Pada selisih kadar serum IL-2 kelompok yang mendapat terapi Risperidone lebih besar penurunannya dibandingkan yang mendapat terapi Haloperidol ( $3,72 \pm 1,30$  ng/ml vs  $2,43 \pm 1,39$  ng/ml,  $p=0,008$ ). Selain itu dari uji korelasi didapatkan korelasi tidak bermakna antara selisih skor PANSS total dengan selisih kadar Serum IL-2 kelompok Haloperidol ( $p=0,059$ ,  $r=0,453$ ) dan kelompok Risperidone ( $p=0,518$ ,  $r=0,113$ ).

**Kesimpulan:** Pasien Skizofrenia memiliki kadar Serum IL-2 lebih tinggi dibandingkan orang sehat. Pasien Skizofrenia yang memperoleh antipsikotik selama 4 minggu mengalami penurunan kadar Serum IL-2. Pemberian Risperidone lebih tinggi mengalami penurunan kadar serum IL-2 dibandingkan Haloperidol. Perubahan kadar Serum IL-2 sebagai bahan pertimbangan salah satu *Biomarker* yang masih butuh di evaluasi lebih lanjut. Peran terapi Haloperidol dan Risperidone dapat dikaitkan sebagai antiinflamasi dalam Skizofrenia tetapi tidak dapat dikaitkan terhadap perbaikan dalam status psikopatologis pasien Skizofrenia

**Kata Kunci:** IL-2, PANSS, Skizofrenia



## ABSTRACT

**Novianti Hajai**, Comparison Between Serum Interleukin 2 Levels and PANSS Scores In Schizophrenic Patients Who Received Haloperidol With Risperidone Therapy. (Supervised by Andi Jayalangkara Tanra, Kristian Liaury and Andi Alfian Zainuddin)

**Objective:** *Interleukin-2 (IL-2) may be involved in the pathophysiology of Schizophrenia. Elevated levels of IL-2 have been found in the serum of schizophrenic patients in previous studies. Several antipsychotics have been associated with a decrease in IL-2. So in this study, we wanted to compare the serum IL-2 levels of Schizophrenic patients receiving Haloperidol with Risperidone therapy and see the Correlation between IL-2 serum levels and the PANSS score of Schizophrenic patients who receiving Haloperidol and Risperidone therapy.*

**Methods:** *This study is an observational study with a prospective cohort design consisting of 36 Schizophrenic patients who did not take antipsychotic drugs for 2 weeks and were hospitalized at the Special Hospital of South Sulawesi Province. After that, the patients were grouped into two groups, each group consisted of 18 people, namely, the group of patients who received Haloperidol and the group of patients who received Risperidone and then evaluated until the 4th week. The sample examination method used was ELISA to see blood serum IL-2 levels. Clinical Symptoms of Schizophrenia were assessed using the PANSS score.*

**Results:** *The study showed that Serum IL-2 levels decreased at week 4 after antipsychotic therapy in both groups. The decrease in PANSS scores in the Risperidone group was greater than the Haloperidol group at week 3 and week 4. In the difference in serum IL-2 levels, the group receiving Risperidone therapy had a greater decrease than the Haloperidol group ( $3.72 \pm 1.30$  ng/ml). vs  $2.43 \pm 1.39$  ng/ml,  $p=0.008$ ). In addition, from the correlation test, there was no significant correlation between the difference in the total PANSS score and the difference in serum IL-2 levels in the Haloperidol group ( $p = 0.059$ ,  $r = 0.453$ ) and the Risperidone group ( $p = 0.518$ ,  $r = 0.113$ ).*

**Conclusion:** *Schizophrenic patients have higher serum IL-2 levels than healthy people. Schizophrenic patients who received antipsychotics for 4 weeks experienced a decrease in serum IL-2 levels. Risperidone administration had a higher decrease in serum IL-2 levels than Haloperidol. Changes in serum IL-2 levels as a consideration of one of the biomarkers that still need further evaluation. The therapeutic role of Haloperidol and Risperidone can be attributed as anti-inflammatory in Schizophrenia but cannot be attributed to improvement in the psychopathological status of Schizophrenic patients.*

**Keywords:** *IL-2, PANSS, Schizophrenia*

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA.....	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
ABSTRAK INDONESIA.....	vi
ABSTRACT ENGLISH .....	vii
LEMBAR PENGESAHAN.....	viii
DAFTAR ISI .....	ix
DAFTAR SKEMA.....	xi
DAFTAR TABEL .....	xii
DAFTAR GRAFIK.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xiv
DAFTAR SINGKATAN .....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	5
1.3 Tujuan Penelitian .....	5
1.4 Hipotesis Penelitian.....	7
1.5 Manfaat Penelitian .....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	9
2.1 Skizofrenia .....	9
2.1.1. Diagnostik Skizofrenia .....	10
2.1.2. Fase Gangguan Skizofrenia.....	12
2.1.3. Respon Imun Skizofrenia.....	14
2.2 IL-2 dan Skizofrenia .....	21
2.3 Antipsikotik terhadap IL-2.....	26
2.3.1 Haloperidol.....	29
2.3.2 Risperidon .....	30
2.4 <i>Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)</i> .....	32

BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP .....	35
3.1 Kerangka Teori.....	35
3.2 Kerangka Konsep.....	36
BAB IV METODE PENELITIAN .....	37
4.1 Desain Penelitian .....	37
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian .....	37
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	37
4.4 Kriteria Seleksi .....	39
4.5 Jenis Data dan Instrumen Penelitian.....	40
4.6 Manajemen Penelitian.....	40
4.7 Izin Penelitian dan Kelaikan Etik ( <i>Ethical Clearance</i> ).....	45
4.8 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel .....	46
4.9 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	46
4.10 Alur Penelitian .....	50
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	
5.1 Hasil Penelitian.....	51
5.2 Pembahasan.....	62
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	
6.1 Kesimpulan .....	78
6.3 Saran .....	79
DAFTAR PUSTAKA .....	80
LAMPIRAN.....	88

## DAFTAR SKEMA

	Halaman
<b>Skema 1</b> Mekanisme Potensial yang Mendasari Asosiasi Antara Inflamasi dan Skizofrenia.....	17
<b>Skema 2</b> Jalur sitokin kynurenine dan pro-inflamasi .....	22
<b>Skema 3.1</b> Kerangka Teori.....	35
<b>Skema 3.2</b> Kerangka Konsep.....	36

## DAFTAR TABEL

	Halaman
<b>Tabel 2</b> Ringkasan bukti yang direplikasi untuk biomarker inflamasi yang diubah di skizofrenia.....	26
<b>Tabel 5.1</b> Karakteristik Sosiodemografik.....	51
<b>Tabel 5.2</b> Perbandingan kadar serum IL-2 Baseline dan Pekan 4 pada kelompok Skizofrenia dengan terapi Haloperidol dan kelompok Skizofrenia dengan terapi Risperidone.....	55
<b>Tabel 5.3</b> Perbandingan kadar serum IL-2 pada kelompok Skizofrenia dengan terapi Haloperidol dan kelompok Skizofrenia dengan terapi Risperidone.....	56
<b>Tabel 5.4</b> Perbandingan Skor PANSS pada kelompok Skizofrenia dengan terapi Haloperidol dan kelompok Skizofrenia dengan terapi Risperidone.....	58
<b>Tabel 5.5</b> Perbandingan selisih kadar serum IL- 2 pada kelompok Skizofrenia dengan terapi Haloperidol dan kelompok Skizofrenia dengan terapi.....	59
<b>Tabel 5.6</b> Korelasi antara selisih kadar serum IL-2 dan selisih skor PANSS.....	61

## DAFTAR GRAFIK

	Halaman
<b>Grafik 5.1</b> Grafik kadar serum IL-2 Baseline.....	54
<b>Grafik 5.2</b> Grafik Perbandingan kadar serum IL-2 pada kelompok Skizofrenia dengan terapi Haloperidol dan kelompok Skizofrenia dengan terapi Risperidone .....	56
<b>Grafik 5.3</b> Grafik Perbandingan Skor PANSS pada kelompok Skizofrenia dengan terapi Haloperidol dan kelompok Skizofrenia dengan terapi Risperidone .....	60

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
<b>Lampiran 1</b> Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).....,,	88
<b>Lampiran 2</b> Rekomendasi Persetujuan Etik .....	89
<b>Lampiran 3</b> Surat izin penelitian RSKD.....	90
<b>Lampiran 4</b> Surat izin Penelitian RSUH.....	91
<b>Lampiran 5</b> Penelitian Terkait.....	92
<b>Lampiran 6</b> Data Sub Skala PANSS Awal dan Pekan ke-4.....	95

## DAFTAR SINGKATAN

<b>WHO</b>	World Health Organization
<b>ART</b>	Anggota Rumah Tangga
<b>IL-6</b>	Interleukin-6
<b>IL2</b>	Interleukin-2
<b>IFN<math>\gamma</math></b>	Interferon-gamma
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tumor Necrosis Factor
<b>IL-4</b>	Interleukin-4
<b>PANSS</b>	<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	Interleukin 1 $\beta$
<b>DSM-5</b>	<i>Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorder, Fifth Edition</i>
<b>TGF</b>	Transforming growth factor
<b>IL-10</b>	Interleukin-10
<b>IL-17</b>	Interleukin-17
<b>IL-23</b>	Interleukin-23
<b>IL-12</b>	Interleukin-12
<b>IL-13</b>	Interleukin-13
<b>IL-8</b>	Interleukin-8
<b>CSF</b>	Colony Stimulating Factor
<b>SSP</b>	Sistem saraf pusat
<b>BBB</b>	Blood Brain Barrier



<b>Th1/Th2</b>	T Helper cell 1/ T Helper cell 2
<b>NK</b>	Nature Killer cell
<b>PBMC</b>	Peripheral blood mononuclear cells
<b>CRS</b>	Cytokine Release Syndrome
<b>HVA</b>	Homovanillic Acid
<b>NMDA</b>	N-Methyl-D-Aspartate
<b>COX-2</b>	Cyclooxygenase-2
<b>IDO</b>	Indoleamin 2,3- dioksigenase
<b>KYNA</b>	Kynurenic Acid
<b>MRI</b>	Magnetic Resonance Imaging
<b>sIL-6R</b>	Soluble Interleukin 6 Reseptor
<b>sIL-1RA</b>	Soluble Interleukin 1 Reseptor Antagonist
<b>sIL-2R</b>	Soluble Interleukin 2 Reseptor
<b>ARD</b>	Antagonis Reseptor Dopamin
<b>D2</b>	Dopamin 2
<b>5-HT<sub>2A</sub></b>	5-hydroxytryptamine 2A
<b>ELISA</b>	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
<b>GABA</b>	<i>Gamma-aminobutyric acid</i>
<b>PET</b>	<i>Positron Emission test</i>
<b>LH</b>	<i>Luteinizing Hormone</i>

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

World Health Organization (WHO, 2019) melaporkan bahwa 20 juta orang di seluruh dunia menderita skizofrenia. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas, 2018) pada 2018 menunjukkan bahwa prevalensi skizofrenia/psikosis di Indonesia sebanyak 7% per 1000 rumah tangga. Hal ini menunjukkan bahwa dari 1000 rumah tangga, terdapat 70 rumah tangga yang mempunyai anggota rumah tangga (ART) dengan pengidap skizofrenia/psikosis berat. Data Dinas Kesehatan Prov. Sulsel, menunjukkan bahwa jumlah pasien gangguan jiwa di sarana pelayanan kesehatan di Sulawesi Selatan tahun 2016, sebanyak 25.550 pasien, dimana pasien terbanyak berada di Kota Makassar sebanyak 6.090 pasien (23,8%) dan paling sedikit di Kabupaten Selayar sebanyak 87 pasien (0,3%) (Dinkes Sulsel, 2017).

Skizofrenia adalah gangguan mental yang berat dengan gejala yang heterogen yang meliputi delusi, halusinasi, negativisme, dan defisit

kognitif (Green, 1996; Leonard b, 2005). Faktor genetik, neurodegeneratif, dan peradangan juga terjadi dianggap sebagai penyebab utama dan / atau faktor mediasi untuk skizofrenia (Fan et al., 2007). Dari beberapa penelitian yang telah dilakukan, telah ditemukan beberapa teori mengenai patogenesis penyakit skizofrenia, salah satu diantaranya yaitu keterlibatan sistem imun. Diperkirakan sistem neural, endokrin dan imun saling mempengaruhi melalui aktivitas sitokin, hormon dan neurotransmitter (Vogel et al.,2006). Dengan kemajuan teknologi dan pemahaman yang lebih baik tentang sistem kekebalan dalam beberapa tahun terakhir, teori Psikoneuroimunologi untuk perkembangan skizofrenia telah menjadi fokus pertumbuhan eksponensial penelitian (Yum et al., 2009; Itzhaky et al., 2012).

Disfungsi imunologi telah dilaporkan oleh beberapa penulis pada pasien skizofrenia dan meskipun ada hasil yang bertentangan, sebagian besar penelitian secara independen berfokus pada kadar plasma atau produksi mitogen stimulated cytokine, seperti interferon (IFN)- $\gamma$ , interleukin (IL)-2, IL-6 dan tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  dalam peripheral blood mononuclear cells (PBMC) dan ketidakseimbangan Th1/Th2 (Reale M et

al., 2011). Beberapa penelitian menunjukkan peran potensial IL-2 di Skizofrenia, dengan sebagian besar penelitian melaporkan tingkat IL-2 perifer yang berubah jika dibandingkan dengan yang sehat kontrol (Mahendran R dan Chan YH,2004; Potvin et al., 2008).

Pada beberapa penelitian Quetiapine, risperidone, clozapine dan haloperidol telah dikaitkan dengan penurunan produksi IL-2 (Zhang XY et al.,2004; Himmerich H et al.,2011). Pada penelitian di Iran Kelompok studi yang terdiri dari 24 pasien skizofrenia dan 24 kontrol sehat. Gejala skizofrenia dinilai dengan Skala Sindrom Positif dan Negatif (PANSS) dan mendapat terapi risperidone. Tingkat serum TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  dan IL-6 secara signifikan lebih tinggi pada peserta sebelum pengobatan dibandingkan dengan kontrol sehat dan setelah pengobatan ( $p < 0,001$ ). IFN- $\gamma$  dan tingkat IL-2 secara signifikan lebih rendah pada peserta setelah pengobatan dibandingkan dengan sebelumnya pengobatan dan kontrol sehat ( $p < 0,001$ ) (Esfandiar Azizi et al., 2018). Dalam studi yang dilakukan oleh Zhang dan kawan-kawan, di Beijing, 78 pasien telah di randomisasi pada grup risperidon (N=41) atau dengan grup haloperidol (N=37) dan pada studi tersebut ditemukan perbedaan yang signifikan pada

konsentrasi serum IL-2 pada kontrol sehat ( $3,3 \pm 1,4$  ng/ml) dan pasien skizofrenia sebelum pengobatan ( $9,6 \pm 5,2$  ng/ml) dan setelah pengobatan ( $6,7 \pm 4,6$  ng/ml) dan juga ditemukan adanya korelasi yang signifikan antara tingkat pengurangan total skor positive and negative syndrome scale (PANSS) dan perubahan konsentrasi IL-2 sebelum dan setelah pengobatan ( $r=0,38$ ,  $p=0,02$ ) (Zhang XY et al., 2002).

Temuan dari studi Zhang dkk, bahwa risperidon dan haloperidol dapat mengurangi peningkatan serum IL-2 pada skizofrenia, dengan tidak ada perbedaan yang signifikan antara kedua obat ini setelah 12 minggu pengobatan, (risperidon  $7,2 \pm 4,9$ ,  $p=0,0015$ , haloperidol  $6,1 \pm 4,3$ ,  $p=0,0011$ ) (Zhang XY et al., 2004). Sedangkan pada penelitian baru-baru ini tentang kemampuan obat antipsikotik untuk mempengaruhi mikroglia teraktivasi. Kajian tersebut mengidentifikasi beberapa studi menunjukkan bahwa obat antipsikotik secara signifikan mengurangi sekresi TNF- $\alpha$ , oksida nitrat, IL- $1\beta$ , dan IL-2 dari mikroglia teraktivasi. Selain itu, beberapa obat ditemukan memiliki efek penghambatan yang lebih kuat, misalnya, risperidone, yang menghambat sekresi beberapa sitokin dari mikroglia teraktivasi lebih dari

haloperidol, dan indikasi efek spesifik clozapine juga telah dilaporkan (Monji et al., 2013).

Berdasarkan hal tersebut sehingga peneliti tertarik melakukan penelitian lebih lanjut mengenai Perubahan sitokin inflamasi seperti IL-2 yang berhubungan dengan skor PANSS pada pasien skizofrenia, yang mendapatkan pengobatan antipsikotik tipikal (haloperidol) dibandingkan antipsikotik atipikal (risperidone) di Sulawesi Selatan. Berdasarkan penelusuran antipsikotik Haloperidol dan Risperidone yang paling sering digunakan dan penelitian tersebut belum pernah dilakukan di Indonesia khususnya daerah Sulawesi Selatan.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang masalah tersebut, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

Bagaimana Perbandingan Antara Kadar Serum IL-2 dan Skor PANSS Pasien Skizofrenia yang mendapat terapi Haloperidol dengan Risperidon?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Tujuan umum dalam penelitian ini adalah untuk mengetahui Perbandingan antara Kadar Serum IL-2 dan skor PANSS pasien Skizofrenia yang mendapat terapi Haloperidol dengan Risperidon.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

Tujuan khusus dalam penelitian ini adalah:

- a. Mengukur kadar serum IL-2 pada pasien Skizofrenia Kelompok Haloperidol dan Risperidone pada awal rawat inap (Baseline).
- b. Mengukur kadar serum IL-2 pada pasien Skizofrenia Kelompok Haloperidol dan Risperidone pekan ke-4.
- c. Menilai skor Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) pasien Skizofrenia Kelompok Haloperidol dan Risperidone pada awal rawat inap, pekan ke-1,2,3 dan 4
- d. Membandingkan nilai kadar serum IL-2 pada pasien Skizofrenia Kelompok Haloperidol dengan Risperidone pada awal rawat inap (Baseline) dan pekan ke-4.
- e. Membandingkan skor Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) pasien Skizofrenia Kelompok Haloperidol dan Risperidone awal rawat inap, pekan ke-1,2,3 dan 4.

- f. Menentukan korelasi antara Nilai selisih kadar IL-2 dan selisih skor Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) awal rawat inap dan pekan ke-4 pasien skizofrenia pada kelompok Haloperidol.
- g. Menentukan korelasi antara Nilai selisih kadar IL-2 dan selisih skor Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) awal rawat inap dan pekan ke-4 pasien skizofrenia pada kelompok Risperidone.

#### **1.4 Hipotesis Penelitian**

Hipotesis pada penelitian ini adalah:

1. Terdapat perbedaan nilai kadar serum IL-2 pada pasien Skizofrenia, dimana yang mendapat terapi Risperidone lebih menurun dibandingkan dengan yang mendapat terapi Haloperidol.
2. Terdapat korelasi antara nilai kadar serum IL-2 dan skor Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) pada penderita skizofrenia, semakin tinggi nilai Kadar Serum IL-2 maka semakin tinggi skor Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).

#### **1.5 Manfaat Penelitian**

##### **1.5.1 Manfaat Teoritis**



Memberikan informasi ilmiah terkait nilai kadar serum IL-2 pada pasien skizofrenia.

### **1.5.2 Manfaat Pengembangan Penelitian**

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.

### **1.5.3 Manfaat Aplikatif**

Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk mengembangkan deteksi dan penatalaksanaan pasien skizofrenia yang lebih baik

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Skizofrenia**

Skizofrenia adalah gangguan psikotik yang bersifat kronis ditandai dengan terdapatnya perpecahan antara pikiran, emosi, dan perilaku penderitanya. Perpecahan pada pasien ditandai dengan adanya gejala fundamental (primer) spesifik yaitu gangguan pikiran yang ditandai dengan gangguan asosiasi, khususnya kelonggaran asosiasi. Gejala fundamental lainnya yaitu gangguan afektif, autism, dan ambivalensi, sedangkan gejala sekundernya adalah waham dan halusinasi (Sadock, B., Sadock, V., & Ruiz, P., 2015)

Prevalensi skizofrenia pada laki-laki dan perempuan lebih besar pada Pria tetapi onset pada laki-laki lebih awal daripada perempuan. Puncak umur onset pada laki-laki antara 10-25 tahun dan 25-35 tahun pada perempuan. Sekitar 90% pasien skizofrenia yang mendapat pengobatan berumur antara 15-55 tahun. Onset dibawah 10 tahun atau diatas 60 tahun sangat jarang. Pada beberapa studi mengatakan bahwa laki-laki

lebih mengalami simptom negatif dibandingkan perempuan dan perempuan lebih memiliki fungsi sosial yang lebih baik dibanding laki-laki sebelum onset penyakitnya. Secara umum, pasien skizofrenia perempuan mempunyai outcome yang lebih baik dibanding laki-laki (Sadock, B., Sadock, V., & Ruiz, P., 2015).

Skizofrenia merupakan sebuah penyakit multifaktorial, dengan kontribusi dari faktor multipel kerentanan gen, epigenetik dan lingkungan. Walaupun penyebab pasti dari skizofrenia masih belum diketahui, kemungkinan terlibatnya sistem respon imun pada patogenesis skizofrenia saat ini telah terdeteksi (Paul-Samojedny M et al., 2013).

### **2.1.1 Diagnostik Skizofrenia**

Berdasarkan kriteria skizofrenia diambil menurut *Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorder, Fifth Edition (DSM-5)*, yaitu dijelaskan bahwa untuk menegakkan diagnosis skizofrenia harus memenuhi kriteria :

- a. Jika ada dua atau lebih gejala dibawah ini, dimana gejala ini tampak secara signifikan selama period 1 bulan (atau kurang jika

dilakukan terapi yang berhasil) dan sedikitnya satu dari gejala nomor 1,2,atau3:

1) Waham

2) Halusinasi

3) Bicara yang kacau

4) Perilaku katatonik atau aneh

5) Symptom negative (emosi yang hilang, atau penarikan diri)

- b. Adanya gangguan secara fungsi penting, seperti bekerja, hubungan interpersonal, atau perawatan diri.
- c. Gejalanya berlangsung persisten minimal 6 bulan. Periode 6 bulan ini harus mencakup sedikitnya 1 bulan dari gejala (atau berkurang 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), jika 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) (DSM V, 2013).

### **2.1.2 Fase Gangguan Skizofrenia**

#### **Fase Prodromal**

Fase prodromal adalah periode terjadinya perubahan perilaku sebelum gejala yang nyata muncul. Tanda dan gejala fase prodromal biasa berupa kecemasan, gelisah, merasa di teror, atau depresi. Dari penelitian retrospektif terhadap pasien skizofrenia didapatkan bahwa sebagian dari mereka mengeluhkan keluhan somatik seperti nyeri kepala, nyeri punggung dan otot, kelemahan, dan masalah pencernaan. Perubahan minat, kebiasaan dan perilaku, dan pasien mengembangkan gagasan

abstrak, filsafat, dan keagamaan. Gejala prodromal ini dapat berlangsung beberapa bulan hingga tahun sebelum diagnosis pasti skizofrenia ditegakkan.

### **Fase Aktif**

Fase aktif skizofrenia ditandai dengan gangguan jiwa yang nyata secara klinis, yaitu kekacauan alam pikiran, perasaan, dan perilaku. Penilaian terhadap realitas mulai terganggu dan pemahaman terhadap dirinya atau tilikannya buruk atau bahkan tidak ada

### **Fase Residual**

Fase residual atau stabil muncul setelah fase akut atau setelah terapi dimulai. Ditandai dengan menghilangnya beberapa gejala klinis skizofrenia sehingga tinggal hanya satu atau dua gejala sisa yang tidak terlalu nyata secara klinis, misalnya penarikan diri secara sosial, hendaya fungsi peran, perilaku aneh (bicara dan atau tertawa sendiri), hendaya dalam perawatan diri, penumpukan afek, serta hendaya dalam fungsi peran sosial (Sadock, B., Sadock, V., & Ruiz, P., 2015).

### **2.1.3 Respon Imun Skizofrenia**

Sistem kekebalan terdiri dari respon imun bawaan dan adaptif. Imunitas bawaan adalah respons independen antigen yang bekerja cepat, sedangkan imunitas adaptif adalah mekanisme pertahanan yang bergantung pada antigen, dengan kemampuan untuk menghafal antigen. Respon imun terutama dimediasi oleh sitokin, yang sebagian besar diproduksi oleh komponen kritis adaptif kekebalan, limfosit-T. Mediator ini dapat dibagi menjadi 5 kelompok;

(1) sitokin pro-inflamasi; interleukin (IL) -6, tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , keluarga IL-1, dan IL-8, yang terlibat dalam inisiasi dan memperburuk respon inflamasi (6);

(2) T helper-1 sitokin; IL-2, interferon (IFN)- $\gamma$ , dan IL-12, yang menciptakan respons dan fungsi pro-inflamasi dalam autoimun penyakit dan pertahanan terhadap parasit intraseluler;

(3) T helper- 2 sitokin; IL-4, IL-5, dan IL-13, yang mengimbangi efeknya dari sitokin T helper-1;

(4) T-helper 17 sitokin; IL-17, dan IL- 23, yang terutama terlibat dalam proses pro-inflamasi dan pertahanan terhadap patogen ekstraseluler;

(5) sitokin T-regulator; IL-10 dan transforming growth factor (TGF) - $\beta$ , yang utamanya menekan respons imun (Warrington R et al., 2011; Debnath M et al., 2017).

Satu kelompok komponen mempengaruhi sistem kekebalan otak dengan beberapa mekanisme adalah sitokin yang baik diproduksi di luar sistem saraf pusat (SSP) atau di dalam SSP. Sitokin perifer, disajikan dalam sirkulasi, dapat mengakses SSP dan mempengaruhinya melalui empat cara utama:

(1) Pengikatan sitokin ke endotelium vaskular otak, yang kemudian menginduksi pembentukan secondary messengers seperti prostaglandin dan nitrit oksida,

(2) Transpor pasif sitokin ke otak di sirkumventrikular yang mempunyai sedikit sawar darah otak,

(3) Lewat penghalang darah-otak (BBB) yang rusak yang meningkat permeabilitas,

(4) Aktivasi sitokin oleh akhir saraf aferen perifer di tempat sitokin dilepas.

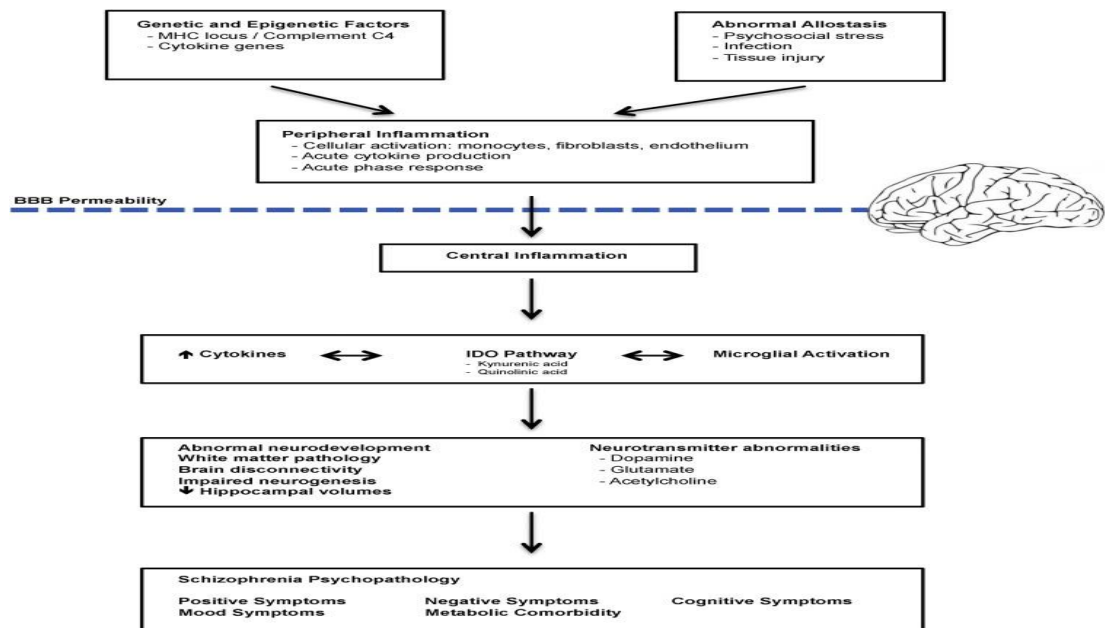
Mekanisme ini tidak saling bersinggungan. Mereka bergantung pada lokasi stimulus inflamasi dan tahapan penyakit dari organisme (Miller AH



et al.,2013; Altamura AC et al., 2014; Kronfol Z & Remick DG., 2000)

Khususnya, peningkatan level perifer penanda kerusakan BBB, seperti S100B, menunjukkan kerusakan BBB di pasien skizofrenia (Hong W et al., 2016). Selain sitokin perifer, mikroglia, astrosit, sel endotel, dan bahkan neuron bisa menghasilkan sitokin yang berbeda di dalam SSP (Altamura AC et al., 2014; Galic MA et al., 2012). Ekspresi sitokin dalam sistem saraf pusat mengacu pada peran pembawa pesan antar sel dalam proses fisiologis yang berbeda seperti diferensiasi sistem saraf pusat, transmisi sinaptik, kognisi dan regulasi hipotalamus-hipofisis axis (HPA) (Ajami A., 2014).

Skema 1. Kerangka teoritis yang mencoba untuk mengintegrasikan temuan mengenai mekanisme yang mendasari hubungan antara peradangan dan skizofrenia.



**Skema. 1. Mekanisme Potensial yang Mendasari Asosiasi Antara Inflamasi dan Skizofrenia**

Secara singkat, allostasis abnormal berinteraksi dengan faktor genetik dan / atau epigenetik, yang menghasilkan perifer peradangan, ditandai dengan aktivasi sel, produksi sitokin, dan respons fase akut. Dalam pengaturan otak darah meningkat permeabilitas penghalang (BBB), ada juga inflamasi sentral, termasuk produksi sitokin, aktivasi mikroglial, dan aktivasi jalur katabolik triptofan. Akibatnya, bisa terjadi peradangan secara langsung atau secara tidak langsung berdampak pada berbagai proses, termasuk perkembangan saraf, fungsi materi putih, konektivitas otak,

neurogenesis, dan fungsi neurotransmitter, sehingga berkontribusi pada psikopatologi skizofrenia. Misalnya, peningkatan IL-6 darah pada hewan pengerat dewasa secara langsung memodulasi pergantian dopamin dan sensitisasi terhadap penggerak yang diinduksi amina (S. Zalcman et al., 1994; S. Zalcman et al., 1999). Sebaliknya, aktivitas indoleamin 2,3-dioksigenase (IDO), enzim pembatas laju dalam katabolisme triptophan yang juga diekspresikan dalam mikroglia, dapat dimodulasi dengan sitokin. Induksi IDO menghasilkan peningkatan produksi kynurenine, yang diubah menjadi asam kynurenic antagonis reseptor NMDA (KYN-A), dan jalur ini telah terlibat dalam skizofrenia (E. Plitman et al., 2017). Peradangan juga dapat berperan dalam domain gejala tertentu, seperti gejala negatif dan kognitif.

Sitokin berperan dalam pengendalian hemopoiesis maupun limfopoiesis dan juga berfungsi dalam mengendalikan respon imun dan reaksi inflamasi dengan cara mengatur pertumbuhan, serta mobilitas dan diferensiasi leukosit maupun sel-sel lain (Kresno, S.B., 2007). Hematopoiesis juga mempunyai kemampuan penyesuaian yang sangat cepat dalam pengaturan campuran komposisi sub-set selular yang

beredar dalam darah manakala tubuh berhadapan dengan berbagai kondisi seperti infeksi, kondisi sitotoksik akibat efek samping obat-obatan dan lain sebagainya. Kesemua berbagai jenis sel ini muncul dari sekumpulan kecil sel induk pluripoten yang bereaksi terhadap rangsangan spesifik (Ghosh, P.K. et al., 2007).

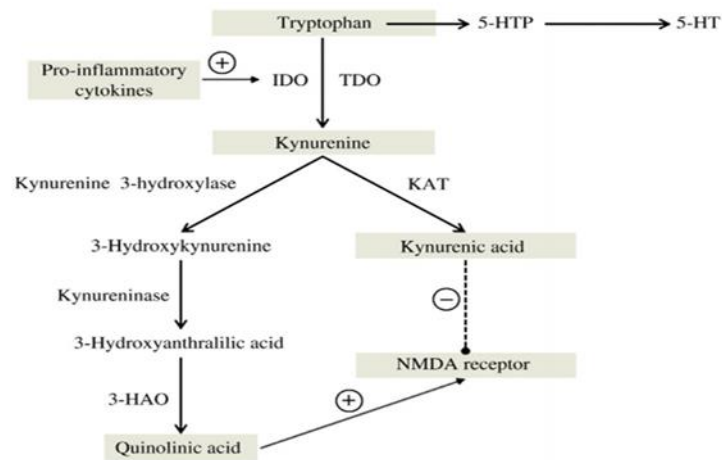
Sel induk pluripoten yang bereaksi terhadap berbagai rangsangan spesifik, akan membelah, berdiferensiasi dan mengalami proses kematangan menjadi subset sel dewasa dengan kemampuan yang terspesialistik. Berbagai bahan yang bekerja untuk stimulasi dibentuk oleh sel dibawah pengaruh berbagai situasi dan kondisi stres untuk mempertahankan kondisi homeostasis dalam sistem imunitas. Bahan-bahan yang disekresi oleh sel-sel ini secara umum dinamakan sitokin dan mempunyai aksi secara autokrin maupun parakrin. Spektrum yang luas dari berbagai bahan diklasifikasikan berdasarkan pada jenis sel yang dipengaruhi bahan ini untuk memproduksi fungsi yang diinginkan seperti interleukin bekerja mempengaruhi leukosit dan limfokin yang disekresi oleh limfosit dan monokin yang berhubungan dengan monosit dan makrofag (Ghosh, P.K. et al., 2007).

Aksi sitokin sangat luas dalam mengatur intensitas dan durasi respon imunitas dengan cara aktivasi dan inhibisi, proliferasi dan/atau diferensiasi sel yang terlibat dalam pembentukan respon imunitas dan juga dalam proses sekresi antibodi ataupun jenis sitokin lainnya. Sitokin yang membantu pertumbuhan dan proliferasi koloni sel hematopoietik dalam sel-sel darah dinamakan colony stimulating factor (CSF). Sitokin memainkan peranan kompleks pada skizofrenia, disebabkan atau dihasilkan dari proses neuropatologis lainnya. Pada otak, sitokin seperti terlibat dalam meregulasi beberapa neurotransmitter, seperti serotonin, noradrenalin, dopamin, dan glutamat. Interaksi sitokin dengan dopamin dan glutamat seperti relevan terhadap patofisiologi skizofrenia. Bukti terkini berasal dari studi hewan menyatakan bahwa sebuah rangkaian imun dihasilkan oleh injeksi lipopolisakarida dalam korteks prefrontal meningkatkan IL-1 dan tingkat IL-2 dan juga menyatakan bahwa sitokin tersebut mengaktivasi neuron dopaminergik pada regio ini (Mansur RB et al., 2012).

## **2.2 IL-2 dan Skizofrenia**

IL-2 (IL-2) adalah sejenis sitokin yang disebut hormon leukositotropik, yang berperan sebagai stimulan dalam proliferasi sel B dan sel T. Interleukin -2 berperan dalam apoptosis sel T yang teraktivasi bukan oleh antigen, hal ini penting untuk mencegah autoimunitas. Sel penghasil IL-2 adalah sel-sel Th1, sel target pengaktifan sel T dan B, sel-sel NK, serta mempunyai fungsi sebagai pertumbuhan proliferasi dan aktivasi. Sitokin berperan dalam etiologi atau patologi skizofrenia. Limfosit T helper (Th) dibagi menjadi Th1 dan Th2 menurut pada profil sitokin. Skizofrenia telah dikaitkan dengan ketidakseimbangan sitokin Th1/Th2, dengan pergeseran ke arah sistem Th2. Di otak, sitokin ini juga memainkan peranan penting dalam reaksi inflamasi, elastisitas sinaps dan pembelahan sel glial (Watanabe Y et al., 2008).

Bukti terkini menunjukkan neuroinflamasi melibatkan jalur kynurenine dari metabolisme triptofan (Skema 2).



### Skema 2. Jalur sitokin kynurenine dan pro-inflamasi

Peningkatan kadar asam kynurenic pada pasien dengan skizofrenia telah dilaporkan menyebabkan hiperaktivitas sistem dopamin mesocorticolimbic (Erhardt dan Engberg, 2002). Asam kynurenic yang berlebihan menghambat reseptor NMDA dan juga secara konsisten dikaitkan dengan skizofrenia, terutama dalam kaitannya dengan defisit kognitif (Muller dkk., 2011; Wonodi dan Schwarcz, 2010). Bukti semacam itu menunjukkan pengobatan anti-inflamasi dapat memperbaiki psikopatologi skizofrenia dengan mengurangi sitokin pro-inflamasi, aktivitas siklooksigenase-2 (COX-2), dan akhirnya kadar asam kynurenic. Sebuah penelitian sebelumnya melaporkan bahwa sitokin pro-inflamasi IL-

2 dan IFN- $\gamma$  meningkatkan aktivitas indolamine 2,3-dioksigenase (IDO) (Grohmann et al., 2003). Karena peningkatan IDO memfasilitasi produksi asam kynurenic, sehingga sitokin pro-inflamasi mungkin terlibat dalam perkembangan gejala akut skizofrenia (Kim et al., 2009). Namun, ada sedikit bukti yang mendukung peran sitokin pro-inflamasi di jalur kynurenine. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa peningkatan regulasi jalur kynurenic tidak dimediasi oleh IDO, IFN- $\gamma$  (Barry et al., 2009). Meskipun ada kemungkinan neuro inflamasi dikaitkan dengan neurotransmisi glutamatergik dan dopaminergik, tidak ada hasil yang konsisten telah ditetapkan. Penelitian di neuroinflammation dan jalur kynurenic masih dalam tahap awal, dan diperlukan studi yang lebih komprehensif dan mendalam (Na K, Jung H, Kim Y. 2014).

Banyak studi telah melaporkan, bahwa kemampuan limfosit yang bersirkulasi untuk menghasilkan in vitro IL-2 berkurang pada pasien skizofrenia. Mengenai konsentrasi IL-2, ada literatur yang menghubungkan plasma IL-2, dopamin dan gejala expression pada pasien skizofrenia. Dalam sebuah studi, peningkatan kadar IL-2 plasma dan homovanillic acid (HVA), suatu metabolit dopamin, ditemukan



bertepatan dengan peningkatan gejala expression. Pengobatan dengan haloperidol, antipsikotik khas, melemahkan peningkatan plasma IL-2 dan HVA. Dalam studi lain, peningkatan konsentrasi serum IL-2 menurun dengan pengobatan dengan haloperidol atau risperidon (antipsikotik atipikal) (Zalcman SS et al., 2009). Dalam sebagian besar studi yang meneliti hubungan antara IL-2 dan skizofrenia, analisis imunologis dapat dipahami melibatkan sampel serum. Hubungan antara IL-2 dan kelainan motorik juga terlihat dan menunjukkan bahwa peningkatan bersamaan kadar serum sIL-2R $\alpha$  dan ketidakstabilan kekuatan otot terbukti pada sub kelompok pasien skizofrenia, termasuk mereka yang neuroleptik naive. Secara parentetis, temuan tersebut konsisten dengan yang menunjukkan bahwa IL-2 dapat menyebabkan kelainan motorik pada model hewan. Temuan tersebut menjadi dasar bahwa perlunya mengidentifikasi subkelompok pasien ketika mempertimbangkan hubungan kompleks antara IL-2 dan skizofrenia. Sitokin, yang dikenal sebagai pembawa pesan kimia antara sel-sel imun dengan berbagai fungsi penting dalam regulasi imun, telah menjadi salah satu titik fokus terbaru dari penelitian imunologi dalam skizofrenia. Beberapa peneliti telah mengusulkan bahwa hubungan

timbang balik mungkin ada di antara sitokin, kelainan neurotransmitter dan simptomatologi pada skizofrenia. Menariknya, telah ditunjukkan bahwa kemampuan IL-2 dan IL-6 yang diterapkan secara perifer dapat meningkatkan neurotransmisi katekolaminergik pada korteks frontal tikus dan hipokampus, menunjukkan bahwa sitokin ini memainkan peran penting dalam patofisiologi skizofrenia (Zhang XY et al., 2004). Sitokin tertentu seperti IL-2 dan interferon-alfa sering digunakan dalam pengobatan kanker tertentu dan penyakit kronis. Menariknya, serangkaian manifestasi psikiatrik, termasuk delusi, delirium, paranoia, halusinasi dan kelesuan dilaporkan pada pasien yang menerima IL-2 secara imunoterapi. Penelitian telah menunjukkan bahwa IL-2 meningkatkan pergantian dopamin di prefrontal cortex tanpa mempengaruhi metabolisme serotonin pada tikus dan merangsang pelepasan dopamin dari sel striatal tikus. Pada sebuah studi yang dilakukan oleh Kim dan kawan-kawan, pada tahun 2000, di Korea Selatan, mereka menemukan korelasi positif antara IL-2 dan kadar asam homovanillic dan antara HVA dan gejala positif pada pasien skizofrenia, menunjukkan bahwa IL-2 dapat memodifikasi fungsi dopamin sentral yang mengakibatkan gejala psikotik. Di sisi lain,

umumnya diasumsikan bahwa gejala positif skizofrenia terkait dengan hiperaktivitas sistem dopaminergik, terutama di korteks subkortikal. Oleh karena itu, mereka menyatakan bahwa korelasi yang diamati antara IL-2 dan skor gejala positif dalam studi tersebut, mungkin karena interaksi abnormal antara IL-2 dan sistem dopamine (Yunlong Tan et al., 2015).

Category	Marker(s)
Genetic Risk Factors	IL-1 $\beta$ , sIL-6R, CRP
First-Degree Relatives	sIL-2R, IL-6
Prenatal/Maternal Inflammation	IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, CRP
Premorbid Inflammation	IL-6
Clinical High-Risk for Psychosis	IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, CRP
First-Episode Schizophrenia	IL-1 $\beta$ , IL-1RA, sIL-2R, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$
Treatment-Resistant Schizophrenia	IL-1 $\beta$ , IL-6,
Psychopathology	IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-17, IL-18, IFN- $\gamma$ , CRP
Cognition	IL-6, CRP
Metabolic Comorbidity	IL-6, CRP
Neuroimaging/Neuroinflammation	Peripheral IL-6 and Hippocampus; TSPO

**Tabel 2.1 Ringkasan bukti yang direplikasi untuk biomarker inflamasi yang diubah di skizofrenia.**

### 2.3 Antipsikotik terhadap IL-2

Tingkat IL-2 tampaknya menurun pada bulan pertama setelahnya terapi antipsikotik (antipsikotik atipikal atau tipikal atau campuran) (Capuzzi E et al., 2017). Terutama penurunan olanzapine dan haloperidol tingkat IL-2 secara signifikan (Romeo B et al., 2018). Namun, studi dengan waktu

yang lebih lama rata-rata periode pengobatan tidak menemukan perubahan yang signifikan pada tingkat IL-2 (Miller BJ et al., 2011; Romeo B et al., 2018; Tourjman V et al., 2013).

Beberapa laporan terbaru menunjukkan kemungkinan antipsikotik atipikal spesifik yang memiliki sifat farmakologis yang dapat menghasilkan neurotropik, neurogenetik, atau efek pelindung saraf. Yakni, antipsikotik atipikal spesifik seperti olanzapine dan risperidone telah dilaporkan menurunkan pengurangan Volume MRI selama perjalanan klinis skizofrenia (Chakos et al., 2005; Girgis et al., 2006; Lieberman dkk., 2005; Massana et al., 2005) sementara laporan terbaru menunjukkan hilangnya jaringan otak karena pengobatan antipsikotik tipikal atau atipikal jangka panjang (Ho et al., 2011). Ada beberapa laporan yang telah mempelajari efek antipsikotik pada peradangan saraf in vitro atau in vivo. Hasil yang paling konsisten diperoleh untuk IL-2. Penurunan kadar sitokin proinflamasi ini ditemukan secara in vivo maupun in ex vivo dan studi in vitro yang menyelidiki aktivitas modulasi sitokin dari semua obat yang dijelaskan di atas, yaitu, klorpromazin, haloperidol, clozapine, dan risperidone (Drzyzga et al., 2006).

Monji dkk. baru-baru ini melakukan penelitian (kebanyakan in vitro dan studi hewan) tentang kemampuan obat antipsikotik untuk mempengaruhi aktivasi mikroglia. Kajian tersebut mengidentifikasi beberapa studi menunjukkan bahwa obat antipsikotik secara signifikan mengurangi sekresi TNF- $\alpha$ , oksida nitrat, IL-1 $\beta$ , dan IL-2 dari mikroglia teraktivasi. Lebih lanjut, beberapa obat ditemukan memiliki efek daya hambat yang lebih kuat, misalnya, risperidone, yang menghambat sekresi beberapa sitokin dari mikroglia teraktivasi lebih dari haloperidol (Monji et al., 2014). Selain itu, dalam konteks jalur kynurenine, satu studi tahunan menunjukkan bahwa pengobatan kronis dengan antipsikotik obat-obatan mengurangi KYNA (Kynurenic Acid) otak (Ceresoli-Borrioni G et al., 2006). Meyer dkk. meninjau pengaruh pengobatan antipsikotik pada sitokin perifer di populasi klinis dan menemukan bahwa antipsikotik mengurangi tingkat sitokin proinflamasi (IL-1 $\beta$ , IL-6, sIL-6R, TNF- $\alpha$ ) sambil meningkatkan produksi perifer zat anti-inflamasi seperti (sIL-1RA, sIL-2R dan IL-10) (Meyer et al., 2011).

### **2.3.1 Haloperidol**

Haloperidol merupakan salah satu antipsikotik tipikal yang mempunyai cara kerja memblokade reseptor D2, khususnya di mesolimbik dopamin pathways, sehingga disebut juga Antagonis Reseptor Dopamin (ARD). Kerja antipsikotik tipikal yaitu menurunkan hiperaktivitas dopamin di jalur mesolimbik sehingga menyebabkan gejala positif menurun, akan tetapi obat ini tidak hanya memblokade reseptor D2 di mesolimbik, tetapi juga memblokade reseptor D2 di tempat lain, seperti di jalur mesokortikal, nigrostriatal dan tuberoinfundibular. Dosis oral haloperidol dapat dimulai dengan 0.5-5 mg 2-3 kali/ hari dengan dosis maksimal pada umumnya sebanyak 30 mg/ hari (Sinaga BR., 2007).

Haloperidol, turunan butyrophenone sangat banyak digunakan menggunakan antipsikotik khas yang telah menjadi subjek penelitian banyak penelitian tentang sistem sitokin. Ada beberapa laporan tentang haloperidol berpotensi untuk menormalkan peningkatan kadar plasma/ serum IL-2 pada skizofrenia. Dalam salah satu studi ini, haloperidol secara bersamaan menurunkan kadar IL-2 dan asam homovanillic (metabolit dopamin yang digunakan untuk menilai aktivitas neuron dopamine). Ini

menunjukkan bahwa sitokin mungkin memainkan peran dalam modulasi metabolisme dopaminergik di pasien psikotik. Haloperidol juga telah terbukti menghambat produksi IL-2 yang distimulasi oleh mitogen PBMC (peripheral blood mononuclear cell) dan sampel darah utuh yang berasal dari pasien skizofrenik, meskipun hasil sebaliknya telah dilaporkan dalam satu penelitian. Tingkat CSF (cerebrospinal fluid) dari IL-2 ditentukan di satu-satunya studi tidak terpengaruh oleh pengobatan haloperidol (Drzyzga et al., 2006).

Dari Penelitian tujuh puluh delapan pasien rawat inap dengan diagnosis skizofrenia kronis secara acak diberikan pengobatan 12 minggu dengan risperidon 6 mg / hari atau haloperidol 20 mg / hari. Kemanjuran klinis ditentukan dengan menggunakan Skala Sindrom Positif dan Negatif. Haloperidol mengurangi peningkatan konsentrasi serum IL-2 pada skizofrenia (Zhang XY et al., 2004).

### **2.3.2 RISPERIDON**

Risperidon adalah antipsikotik atipik golongan benzisoksazol. Risperidon diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian oral. Dosis Risperidon yang optimal sebagai dosis terapi adalah 2-4 mg perhari. Dosis maksimal yang

direkomendasikan adalah 6-8 mg perhari, karena melebihi dosis tersebut tidak dijumpai efikasi yang sangat bermakna malah lebih banyak efek samping yang dijumpai pada penderita seperti distonia, akatisia, diskinesia tardif. Kadar puncak plasma dicapai dalam 1-2 jam setelah pemberian oral. Ekskresinya terutama melalui urin yaitu sebanyak 31% dari dosis yang digunakan (Sinaga BR., 2007).

Risperidon bekerja sebagai antagonis poten pada serotonin (terutama 5-HT<sub>2A</sub>) dan dopamin D<sub>2</sub>. Afinitasnya terhadap reseptor  $\alpha_1$  dan  $\alpha_2$  juga tinggi tetapi terhadap b-adrenergik atau muskarinik afinitasnya rendah. Afinitas Risperidon terhadap 5-HT<sub>2A</sub> adalah 10-20 kali lebih kuat bila dibandingkan terhadap reseptor D<sub>2</sub>. Pada *in vivo*, ikatan terhadap reseptor D<sub>2</sub> terjadi pada dosis 10 kali lebih tinggi bila dibandingkan dengan ikatan reseptor 5-HT<sub>2A</sub>. Afinitas terhadap reseptor 5-HT<sub>2A</sub> adalah 100 kali lebih kuat bila dibandingkan dengan subtype reseptor serotonin lainnya. Metabolitnya, 9-hidroksi-risperidon, mempunyai afinitas yang sama dengan komponen induknya. Baik Risperidon maupun metabolitnya memperlihatkan afinitas yang tinggi pada reseptor 5-HT<sub>2A</sub> pada jaringan otak tikus. Pada manusia terlihat pula pada sel COS-7. Ikatan Risperidon



terhadap reseptor 5-HT<sub>2A</sub> adalah 20 kali lebih tinggi bila dibandingkan dengan klopazin dan 170 kali bila dibandingkan dengan Haloperidol. Afinitas Risperidon dan 9-hidroksi Risperidon terhadap dopamin D<sub>4</sub> dan D<sub>1</sub> sama kuatnya bila dibandingkan dengan klopazin dan haloperidol (Stahl. 2013).

Perubahan pada gejala psikotik mulai tampak pada 1 minggu penggunaan namun dibutuhkan beberapa minggu untuk mendapatkan efek penuh pada perilaku, kognitif dan juga stabilisasi afektif. Biasanya direkomendasikan untuk menunggu sekitar 4-6 minggu untuk mendapatkan kemanjuran dari pengobatan (Marder SR, Davis MC. 2017).

#### **2.4 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)**

Skala penilaian terhadap gejala positif dan gejala negatif pada skizofrenia yang dikembangkan bermula dari ditemukannya heterogenitas hasil-hasil penelitian yang tidak konsisten, yang diduga akibat metode pengukuran yang kurang dapat di percaya. Berbagai instrumen dan kuesioner dikembangkan untuk mengukur kedua jenis kelompok gejala tersebut antara lain: *The Scale for Assessment of Negative Symptom*

(SANS) *The Negative Symptom Rating Scale* (NSRS), dan *positive and Negative Symptom Scale* (PANSS) (Kusumawardhani, A., 1994).

PANSS dibuat oleh Stanley Kay, Lewis Opler, dan Abraham Fiszbein pada tahun 1987 yang diambil dari dua instrumen terdahulu yaitu *Brief Psychiatric Rating Scale* dan *Psychopathology Rating scale*. Uji reliabilitas interrater dan test-retest telah dilakukan oleh Kay dan Opler pada tahun 1987 dengan hasil yang tinggi (Kay, S. 1990). Untuk dapat digunakan di Indonesia, telah dilakukan uji reliabilitas, validitas, dan sensitivitas oleh A. Kusumawardhani dan tim FKUI pada tahun 1994. Reliabilitas internal di uji dengan rumus koefisien alfa dari Cronbach terhadap 140 pasien skizofrenia. Hasil terjemahan PANSS ke dalam bahasa Indonesia sesuai dengan PANSS asli yang berbahasa Inggris (Leucht, S et al., 2005).

PANSS terdiri dari 33 item yang masing-masing item dinilai dalam 7 skala poin. Tujuh item dikelompokkan ke dalam gejala positif, tujuh item untuk gejala negatif, enam belas item untuk menilai psikopatologi umum, dan terdapat tiga item tambahan yang menilai adanya resiko agresi. Masing-masing item dinilai sebagai berikut : 1 = tidak ada, 2 = minimal, 3 = ringan, 4 = sedang, 5 = agak berat, 6 = berat, 7 = sangat berat. Setelah

dilakukan penilaian untuk masing-masing item, maka akan didapatkan nilai akumulasi yang diinterpretasi sebagai berikut : sakit ringan = 58, sakit sedang = 75, terlihat nyata sakit = 95, sakit berat = 116, dan sakit sangat berat = 147 (Leucht, S et al., 2005).

PANSS merupakan pengukuran yang sensitif dan spesifik dari manipulasi farmakologik pada gejala-gejala positif dan juga negatif dari skizofrenia. Salah satu kekuatan PANSS adalah konsistensinya dalam skoring pasien secara individual sejalan dengan waktu dan juga perjalanan penyakit. Untuk menentukan adanya perbaikan klinis atau keberhasilan suatu terapi dapat diukur saat sebelum terapi dan sesudah terapi (Kusumawardhani, A., 1994). Presentase perubahan total skor PANSS yang mengindikasikan adanya perbaikan klinis adalah sebagai berikut: perbaikan minimal jika didapatkan penurunan skor  $\pm$  19-28%, perbaikan sedang jika didapatkan penurunan skor + 29-40%, banyak perbaikan jika terjadi penurunan skor  $\pm$  40-53%, sangat banyak perbaikan jika terjadi penurunan skor  $\pm$  53-71%. Selain itu, penilaian perbaikan klinis atau keberhasilan terapi dapat pula dilihat dari penurunan kriteria sakit berdasarkan skor total PANSS (Amir, N. 2015).