

**TESIS**  
**PENGARUH PEMBERIAN *ADJUVANT THERAPY* PROBIOTIK  
TERHADAP KADAR *BRAIN DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR*  
(BDNF) DAN PERBAIKAN FUNGSI KOGNITIF PADA PASIEN  
SKIZOFRENIA**

**Disusun dan Diajukan Oleh**

**ANDI NURSABHRINA JULIANTI**

**C065171002**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1  
PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JIWA  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

**PENGARUH PEMBERIAN *ADJUVANT THERAPY* PROBIOTIK  
TERHADAP KADAR *BRAIN DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR*  
(BDNF) DAN PERBAIKAN FUNGSI KOGNITIF PADA PASIEN  
SKIZOFRENIA**

**KARYA AKHIR**

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis

**Program Studi  
Spesialis Kedokteran Jiwa**

Disusun dan Diajukan oleh :

**ANDI NURSABHRINA JULIANTI**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1  
PROGRAM STUDI SPESIALIS KEDOKTERAN JIWA  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

**LEMBAR PENGESAHAN**

**Pengaruh Pemberian Adjuvan Therapy Probiotik Terhadap Kadar *Brain-Derived Neurotrophic Factor* Dan Perbaikan Fungsi Kognitif Pada Pasien Skizofrenia**

The Effect of Probiotic Adjuvant Therapy on *Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)* Levels and Improvement of Cognitive Function in Schizophrenia Patients

Disusun dan diajukan oleh:

**ANDI NURSABHRINA JULIANTI**

C065171002

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Kedokteran Jiwa  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
Pada tanggal **02 Januari 2023**

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing Utama,

**dr. Eryln Limoa, Sp.KJ, Ph.D**  
NIP. 19771117 200912 2 002

Pembimbing Pendamping

**dr. Hawaidah, Sp.KJ (K)**  
NIP. 19570718 198801 2 002

Ketua Program Studi

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

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

**Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, Sp.PD,K-GH,Sp.GK, FINASIM**  
NIP. 19680530 199603 2 001

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Andi Nursabhrina Julianti

NIM : C 065 171 002

Program Studi : Spesialis Kedokteran Jiwa

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis yang saya susun yang berjudul "**Pengaruh Pemberian *Adjuvant therapy* Probiotik Terhadap Kadar *Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF)* Dan Perbaikan Fungsi Kognitif Pada Pasien Skizofrenia**" adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan 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, 2 Januari 2023

Yang Menyatakan,



Andi Nursabhrina Julianti

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kita panjatkan kepada Allah Subhanahu Wa Ta'ala atas limpahan nikmat, berkah, dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “Pengaruh Pemberian *Adjuvant therapy* Probiotik Terhadap Kadar *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) Dan Perbaikan Fungsi Kognitif Pada Pasien Skizofrenia” sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kedokteran Jiwa.

Pada penyusunan tesis ini, tentunya penulis 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 penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

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

**FIPM** atas pelayanan dan bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama mengikuti program pendidikan.

4. Ketua Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sekaligus Penasihat Akademik penulis **Dr. dr. Sonny T Lisal, Sp.KJ** atas masukan, arahan, perhatian, bimbingan, dan dorongan motivasinya yang tak kenal lelah selama proses pendidikan dan penyusunan tesis ini.
5. Sekretaris Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, **dr. A. Suheyra Syauki, M.Kes, Sp.KJ** atas arahan dan bimbingannya selama proses pendidikan.
6. Ketua Program Studi Spesialis Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin **Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ** atas arahan dan bimbingannya selama proses Pendidikan.
7. Sekertaris Program Studi Spesialis Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sekaligus sebagai Ketua Komisi Penasehat penulis, **dr. Erlyn Limoa, Sp.KJ, Ph.D** atas arahan dan bimbingannya selama proses pendidikan serta kesediaannya menjadi penguji tesis ini.
8. **Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM** sebagai Pembimbing Metodologi Penelitian dan **Dr. dr. Ika Yustisia, MSc** serta **dr. Hawaidah, Sp.KJ (K)** sebagai Penguji yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga tanpa kenal lelah memberikan bimbingan kepada penulis dalam proses penyusunan tesis ini.

9. Guru besar di Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa, almarhumah **Prof. dr. Nur Aeni MA Fattah, Sp.KJ (K)**, almarhum **Dr. dr. H. M. Faisal Idrus, Sp.KJ (K)** dan mendiang **dr. Theodorus Singara, Sp.KJ (K)** yang bijaksana dan selalu menjadi panutan, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan selama masa pendidikan. Terima kasih untuk semua ajaran, bimbingan, nasehat dan dukungan yang diberikan selama masih hidup.
10. Seluruh supervisor, staf dosen dan staf administrasi Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan bimbingan, bantuan dan motivasi kepada saya selama pendidikan. Terkhusus **Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ** dan **dr. Nurindah Kadir, M.Kes, Sp.KJ** sebagai pembimbing laporan kasus akhir yang juga selalu menjadi penyemangat penulis ketika dilanda kemalasan dan **dr. Mayamariska Sanusi, Sp.KJ** beserta staff Ruang Rehabilitasi Psikososial RSKD Dadi atas dukungannya mulai awal hingga akhir penelitian penulis.
11. Kedua orang tua penulis Ayahanda **dr. H. Andi Lawang Pananrang**, Ibunda **Hj. Marwiyah, BSc** atas kasih sayang, dukungan, dan terutama doa yang senantiasa diberikan sehingga penulis bisa melewati masa pendidikan ini. Kakak dan kakak ipar **dr. Hj. Andi Farida, Sp.S** dan **Dwi Agung Ariyono, ST** beserta keponakanku tersayang **Andi Yasmin Nur' Afiah** atas cinta dan kesabaran selama penulis menjalani proses Pendidikan serta atas semangat yang selalu diberikan.

12. Teman-teman terdekat **dr. Ahmad Andi Sameggu, Sp.KJ, dr. Dessy Natalia, Sp.KJ, dr. Edy Husnul Mujahid, Sp.KJ, dr. Novianti Hajai, Sp.KJ, dr. Sri Purwatiningsih, Sp.KJ, dr. Musta'ina, Sp.KJ, dr. Devina, dr. Sri Wati Astuti, dr. Rohmatyah Suaib, dr. Ilma Khaerina, dr. Mikhael Sri Pabilang, Sp.KJ, dr. Ilhamuddin, Ph.d, Sp.KJ, dr. Fritz, dr. Rais, dr. Aulya Fadillah Lompi, dr. Masitah, dr. Musfiqoh Tusholehah** yang bersama-sama selama pendidikan dalam keadaan suka maupun duka dengan rasa persaudaran, saling membantu dan saling memberikan semangat.
13. Senior-senior terbaik sekaligus sudah saya anggap sebagai kakak sendiri yang telah lulus terlebih dahulu: **dr. Lilik Haryani, Sp.KJ, dr. Rahmawati Nurindah, Sp.KJ, dr. Yuliasuty, Sp.KJ, dr. Lusiana Indah Winata, Sp.KJ, dr. Tri Anny Rakhmawati, Sp.KJ, dr. Herwina, Sp.KJ, dr. Ahyani Muslimin, dr. Mirna M Zain, Sp.KJ dan dr. Otto Parandangi, Sp.KJ.** Terima kasih atas pengertian, dukungan dan semangatnya selama bersama menjalani pendidikan, terkhusus saat penulis dalam keadaan terpukul.
14. **Seluruh responden penelitian** yang telah turut dalam penelitian ini.
15. **Etik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin terkhusus Ibu Ayu, Rumah Sakit Umum Pendidikan Universitas Hasanuddin terkhusus dr. Aslim Taslim, Sp.Onk. Rad, M.Kes, Syafri S, dan Muhammad Susfianto Syamsuddin, A.Md.AK, Rumah Sakit Khusus Daerah Dadi Provinsi Sulawesi Selatan terkhusus Direktur**



**RSKD Dadi, Kepala Ruangan serta Perawat Instalasi Rehabilitasi Psikososial, Bangsal Nyiur, Sawit dan Kenari** atas bantuannya selama masa penelitian.

16. **Teman-teman Residen Psikiatri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin** yang telah memberikan dukungan dan bantuan selama masa pendidikan serta semua yang tidak dapat saya sebutkan namanya satu persatu, yang telah memberikan bantuan dalam berbagai hal.

Penulis menyadari menyadari sepenuhnya bahwa penulisan karya akhir ini masih jauh dari kesempurnaan, sehingga penulis memohon maaf apabila terdapat hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini, dan kritik serta saran yang membangun sangat diharapkan demi perbaikan lebih lanjut.

Makassar, 2 Januari 2023



Andi Nursabhrina Julianti

## BIODATA PENULIS

- Nama Lengkap : dr. Andi Nursabhrina Julianti
- Tempat, tanggal lahir : Balikpapan, 24 Juli 1989
- Jenis Kelamin : Perempuan
- NIK : 6471056407890002
- NIP : -
- Status Pernikahan : Belum Menikah
- Agama : Islam
- Hobi : *Browsing Internet, Main Game, Membaca Novel*
- Alamat : Jl. Taman Tulip Blok E3 No.003  
Komp. Balikpapan Baru RT.005 Kel.  
Damai Baru Kec. Balikpapan Selatan,  
Kota Balikpapan, Provinsi Kalimantan  
Timur
- No. HP : 0813546322749
- Email : [smtfelt879@gmail.com](mailto:smtfelt879@gmail.com)

### A. Riwayat Pendidikan

- SD Negeri 001 – Kota Balikpapan (1994 - 2000)
- SLTP Negeri 2 – Kota Balikpapan (2000 - 2003)
- SLTA Negeri 5 – Kota Balikpapan (2003 - 2006)
- Fakultas Kedokteran UNMUL Samarinda (2006 - 2014)
- Program Pendidikan Dokter Spesialis I (Juli 2017 - sekarang)
- Prodi Psikiatri, FK UNHAS

### B. Riwayat Pekerjaan

- Dokter Umum, Klinik Anugerah Balikpapan (2016 – 2017)
- Dokter Umum, Rumah Sakit Balikpapan Baru (2016 – 2017)

### **C. Makalah pada Seminar / Konferensi Ilmiah Nasional**

1. Efektivitas Terapi Holtikultura Pada Perbaikan Klinis dan Kualitas Hidup Pasien Skizofrenia (KONGRES NASIONAL IX PDSKJI, Balikpapan, 24-27 Oktober 2019).
2. Hubungan Antara Skor *Depression and Anxiety Stress Scale* (DASS 42) dengan Lama Perawatan Pada Pasien COVID-19. (Presentasi E-Poster pada Pertemuan Ilmiah Tahunan PDSKJI, Jakarta, Indonesia, via online, 10, 11, 12, 17, 18, 19 Desember 2021).
3. Pengaruh Adjuvant therapy Probiotik Terhadap Kadar *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) dan Perbaikan Fungsi Kognitif Pada Pasien Skizofrenia. (Karya Akhir Pada PPDS-1).

## ABSTRAK

**Judul** Pengaruh Pemberian Adjuvant therapy Probiotik Terhadap Kadar *Brain-Derived Neurotrophic Factor* dan Perbaikan Fungsi Kognitif Pada Pasien Skizofrenia (dibimbing oleh Eryln Limoa, Hawaidah, dan Andi Alfian Zainuddin)

**Latar Belakang** Skizofrenia merupakan gangguan jiwa berat dengan dampak penurunan fungsi penderitanya terutama pada aspek kognitif. Penggabungan terapi farmakologi dan pendekatan psikososial secara komprehensif bertujuan untuk memaksimalkan kualitas hidup penderita Skizofrenia. Probiotik sebagai *adjuvant therapy* pada pasien yang diberikan Risperidon dianggap dapat meningkatkan fungsi kognitif dan dikaitkan dengan peningkatan kadar *Brain Derived Neurotrophic Factor* yang telah banyak diteliti sebagai penanda kognitif pasien Skizofrenia.

**Tujuan** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh probiotik sebagai *adjuvant therapy* terhadap perbaikan fungsi kognitif dan kadar BDNF pasien skizofrenia.

**Metode** Penelitian quasi eksperimental dengan mengukur pra dan pasca tes dengan pemilihan kelompok acak. Jumlah subjek 44 yang dibagi kedalam kelompok perlakuan 22 subjek yang mendapatkan terapi Risperidon 4-6 mg/hari ditambah Probiotik sebagai adjuvant therapy per 12

jam/hari selama 6 minggu dan kelompok kontrol 22 subjek yang hanya mendapat terapi Risperidone 4-6 mg/hari dan kapsul placebo per 12 jam/hari selama 6 minggu. Untuk menilai fungsi kognitif digunakan skala Trail Making Test A dan B dan dilakukan pengukuran kadar BDNF. Dilakukan uji T independent, uji T berpasangan dan uji korelasi pearson untuk melihat kebermaknaan.

**Hasil** Terdapat peningkatan bermakna pada skor Trail Making Test A dan B kelompok perlakuan masing-masing  $p < 0.001$  ( $p < 0.05$ ) dan kelompok kontrol masing-masing  $p < 0.001$  ( $p < 0.05$ ). Peningkatan bermakna kadar BDNF kelompok perlakuan  $p < 0.001$  ( $p < 0.05$ ) dan kelompok kontrol  $p < 0.001$  ( $p < 0.05$ ). Perbandingan perubahan Skor Trail Making Test A dan B kedua kelompok bermakna  $p < 0.001$  ( $p < 0.05$ ), perbandingan perubahan kadar BDNF kedua kelompok bermakna  $p < 0.001$  ( $p < 0.05$ ). Korelasi perubahan skor Trail Making Test A dan B dengan kadar BDNF berbanding lurus.

**Kesimpulan** Pemberian probiotik sebagai adjuvant therapy pada pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi standar Risperidon 4-6 mg/hari memperlihatkan adanya kecenderungan perbaikan fungsi kognitif serta peningkatan kadar BDNF. Terdapat korelasi negatif antara fungsi kognitif dan kadar BDNF plasma.

**Kata Kunci** Skizofrenia, Probiotik, Risperidon, Fungsi Kognitif, BDNF

## ABSTRACT

**Title** Effect of Probiotic Adjuvant therapy on Improvement of Cognitive Function and Levels of *Brain-Derived Neurotrophic Factor* in Schizophrenic Patients (supervised by Erlyn Limoa, Hawaidah, and Andi Alfian Zainuddin)

**Background** Schizophrenia is a severe mental disorder with the impact of decreasing the sufferer's function, especially in the cognitive aspect. Combining pharmacological therapy and a comprehensive psychosocial approach aims to maximize the quality of life of schizophrenic patients. Probiotics as an adjuvant in patients who are given Risperidone are considered to be able to improve cognitive function and are associated with increased levels of *Brain Derived Neurotrophic Factor* which has been widely studied as a cognitive marker in schizophrenic patients.

**Purpose** This study aims to determine the effect of probiotics as adjuvant therapy on improving cognitive function and BDNF levels in schizophrenic patients.

**Methods** Quasi-experimental research by measuring pre and post tests with random group selection. A total of 44 subjects were divided into a treatment group of 22 subjects who received Risperidone therapy 4-6 mg/day plus Probiotics as adjuvant therapy per 12 hours/day for 6 weeks and a control group of 22 subjects who only received Risperidone therapy

4-6 mg/day and placebo capsules 12 hourly/day for 6 weeks. To assess cognitive function, the Trail Making Test A and B scales were used and BDNF levels were measured. Independent T test, paired T test and Pearson correlation test were carried out to see the significance.

**Results** There was a significant increase in the scores of the Trail Making Test A and B in the treatment group, each  $p < 0.001$  ( $p < 0.05$ ) and the control group each  $p < 0.001$  ( $p < 0.05$ ). Significant increase in BDNF levels in the treatment group was  $p < 0.001$  ( $p < 0.05$ ) and in the control group  $p < 0.001$  ( $p < 0.05$ ). The comparison of changes in the Trail Making Test A and B scores for the two groups was significant  $p < 0.001$  ( $p < 0.05$ ), the comparison of changes in BDNF levels in the two groups was significant  $p < 0.001$  ( $p < 0.05$ ). Correlation of changes in Trail Making Test A and B scores with BDNF levels is proportional.

**Conclusion** Administration of probiotics as an adjuvant therapy in standard therapy Risperidone 4-6 mg/day results in a tendency to improve cognitive function especially as well as increase in BDNF levels. There is a strong positive relationship between cognitive function and plasma BDNF levels.

**Keywords** Schizophrenia, Probiotics, Risperidone, Cognitive Function, Plasma BDNF

## DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN .....	i
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR <b>Error! Bookmark not defined.</b>	
KATA PENGANTAR .....	iii
BIODATA PENULIS .....	viii
ABSTRAK .....	x
ABSTRACT .....	xii
DAFTAR ISI .....	xiv
DAFTAR GAMBAR .....	xvi
DAFTAR TABEL .....	xvii
DAFTAR BAGAN .....	xviii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xix
DAFTAR SINGKATAN .....	xx
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	6
1.3 Tujuan Penelitian .....	6
1.3.1 Tujuan Umum .....	6
1.3.2 Tujuan Khusus .....	6
1.4 Hipotesis Penelitian .....	8
1.5 Manfaat Penelitian .....	8
1.5.1 Manfaat Praktis .....	8
1.5.2 Manfaat Teoritis .....	8
1.5.3 Manfaat Metodologik .....	9
1.5.4 Manfaat Aplikatif .....	9
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	10
2.1 Skizofrenia .....	10
2.1.1 Definisi Skizofrenia .....	10
2.1.2 Diagnosis Skizofrenia .....	11
2.1.3 Penatalaksanaan Skizofrenia .....	16
2.2 Probiotik .....	17
2.2.1 Definisi .....	17
2.2.2 Fungsi Probiotik .....	18
2.2.3 Dosis Probiotik .....	18
2.2.4 Teori GUT Brain Axis & HPA Axis .....	22
2.2.5 Mikrobiota dan Kognisi .....	25
2.3 Stres, Infeksi dan Kognisi .....	26
2.4 Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) dan Skizofrenia .....	29
2.5 Trail Making Test (TMT) .....	34
2.6 Hubungan antara Trail Making Test (TMT) dan Kadar Serum BDNF .....	36
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP .....	39
3.1 Kerangka Teori .....	39
3.2 Kerangka Konsep .....	40



BAB IV METODE PENELITIAN .....	41
4.1 Desain Penelitian.....	41
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	41
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian .....	41
4.3.1 Populasi.....	41
4.3.2 Sampel .....	41
4.3.3 Perkiraan Besar Sampel.....	41
4.3.4 Cara Pengambilan Sampel.....	42
4.4 Kriteria Seleksi.....	43
4.5 Jenis Data dan Instrumen Penelitian .....	44
4.6 Manajemen Penelitian .....	44
4.6.1 Pengumpulan Data.....	44
4.6.2 Teknik Pengolahan Data .....	48
4.7 Izin Penelitian dan Kelaikan Etik (Ethical Clearence) .....	48
4.8 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel.....	49
4.9 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif .....	50
4.9.1 Definisi Operasional .....	50
4.9.2 Kriteria Objektif.....	51
4.10 Alur Penelitian .....	52
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	53
5.1 HASIL PENELITIAN .....	53
5.1.1 Deskripsi subjek penelitian .....	53
5.1.2 Analisis Perubahan Skala Trail Making Test dan Kadar BDNF Pada Kelompok Perlakuan Dan Kelompok Kontrol .....	55
5.1.3 Analisis Perbandingan Perubahan Skor Skala Trail Making Test dan Kadar BDNF Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol .....	58
5.1.4 Analisis Korelasi Perubahan Skor Skala Trail Making Test dan Kadar BDNF .....	60
5.2 PEMBAHASAN .....	63
5.3 KETERBATASAN PENELITIAN .....	68
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN .....	70
6.1 KESIMPULAN .....	70
6.2 SARAN .....	71
DAFTAR PUSTAKA .....	72
DAFTAR LAMPIRAN .....	79

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Efek Probiotik / Prebiotik Pada Perbaikan Gut Brain Axis.....	11
Gambar 2 Diagram Skematis Yang Menunjukkan Komunikasi Antara Usus dan Otak .....	23
Gambar 3 Mikrobiota, Gut Brain Axis dan Fungsi Kognitif .....	43
Gambar 4 BDNF dan Mikrobiota .....	44

## DAFTAR TABEL

Tabel 5.1 Karakteristik Demografis Subjek Penelitian .....	53
Tabel 5.2 Analisa Perbandingan Perubahan Skor TMT A Pada Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol .....	59
Tabel 5.3 Analisa Perbandingan Perubahan Skor TMT B Pada Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol .....	59
Tabel 5.4 Analisa Perbandingan Perubahan Kadar BDNF Pada Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol .....	60
Tabel 5.5 Analisa Perbandingan Perubahan Skor TMT & Kadar BDNF .....	61

## DAFTAR BAGAN

Bagan 1 Kerangka Teori .....	39
Bagan 2 Kerangka Konsep .....	40
Bagan 3 Alur Penelitian .....	52

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Kuisisioner <i>Trail Making Test</i> (TMT) A .....	79
Lampiran 2 Kuisisioner <i>Trail Making Test</i> (TMT) B .....	80
Lampiran 3 Formulir <i>Informed Consent</i> .....	81
Lampiran 4 Surat Persetujuan Atasan .....	82
Lampiran 5 Etik Penelitian .....	83
Lampiran 6 Surat Izin Penelitian Laboratorium RSP Lantai 6 .....	85
Lampiran 7 Dokumentasi Pelaksanaan Penelitian .....	86
Lampiran 8 Dokumentasi Pengerjaan Sampel .....	87
Lampiran 9 Dokumentasi Pembacaan Hasil .....	88

## DAFTAR SINGKATAN

WHO	<i>World Health Organization</i>
Riskesdas	Riset Kesehatan Dasar
RI	Republik Indonesia
SGA	<i>Second Generation Antipsychotic</i>
FGA	<i>First Generation Antipsychotic</i>
BDNF	<i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>
CSF	<i>Cerebrospinal Fluid</i>
D <sub>1/2</sub>	Reseptor Dopamin
5-HT	<i>5-hydroxytryptamine</i>
DLPFC	Dorsolateral Prefrontal Cortex
VMPFC	Ventromedial Prefrontal Cortex
NMDA	N-methyl-D-aspartate
DRN	Dorsal Raphe Nucleus
ACC	Anterior Cingulate Cortex
GABA	Gamma-aminobutyric Acid
SSP	Sistem Saraf Pusat
TrkB	Tropomyosin receptor kinase B
PANSS	<i>Positive and Negative Syndrom Scale</i>

DSM-V	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition</i>
VTA	Ventral Tegmentum Area
APG I/II	Antipsikotik Generasi I/II
ODS	Orang dengan Skizofrenia
CYP2D6	Cytochrome P450 2D6
RAS	Retikular Activating System
GIM	Guided Imagery and Music
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
TMT	<i>Trail Making Test</i>

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang**

Skizofrenia merupakan gangguan jiwa berat yang terkait dengan adanya deteriorisasi dalam fungsi kehidupan sehari-hari dan fungsi sosial (Keepers et al., 2020). Pada gangguan ini ditandai adanya psikopatologi yang dapat digolongkan ke dalam tiga dimensi, yaitu gejala positif, gejala negatif dan gejala disorganisasi (Amir, N., 2010; Puri, B.K., *et.al.*, 2011). Skizofrenia sendiri telah menjadi beban ekonomi bagi pasien dan keluarganya dikarenakan salah satunya terjadi penurunan produktivitas akibat disabilitas (Rini et al., 2016). Disabilitas pada skizofrenia terutama disebabkan oleh gangguan kognitif, di samping faktor – faktor lain yang berhubungan dengan keadaan lingkungan seperti kesempatan, dukungan sosial, stigma, kemiskinan, status kesehatan, kapasitas fungsi, serta kebugaran fisik. Gangguan fungsi kognitif juga merupakan salah satu gejala dari skizofrenia yang perlu diperhatikan, meskipun gejala positif seperti halusinasi dan waham merupakan indikator penting dari penyakit ini (Rahmayani et al., 2018). Fungsi kognitif sendiri merupakan indikasi penting terhadap hasil terapi dan fungsi keseharian penderita skizofrenia. Menurut Medalia dan Choi (2009) menyebutkan bahwa kurang lebih 70–80% penderita skizofrenia mengalami penurunan



kognitif jika dibandingkan dengan populasi normal dan hampir 100% penderita skizofrenia mengalami penurunan kognitif jika dibandingkan dengan keadaan kognitif premorbid (Rini et al., 2016).

Data kesehatan Indonesia dalam Profil Kesehatan Indonesia tahun 2018 mengungkapkan bahwa penderita gangguan jiwa skizofrenia di Indonesia meningkat. Peningkatan ini terungkap dari kenaikan prevalensi rumah tangga yang memiliki orang dengan gangguan jiwa (ODJG) di Indonesia. Ada peningkatan jumlah menjadi 7 per mil rumah tangga. Artinya per 1.000 rumah tangga terdapat 7 rumah tangga yang ada ODGJ, sehingga jumlahnya diperkirakan sekitar 450 ribu ODGJ berat (Kementerian Kesehatan RI, 2019). Provinsi Sulawesi Selatan menjadi provinsi dengan prevalensi skizofrenia tertinggi keenam di Indonesia, dimana terjadi peningkatan proporsi skizofrenia dari tahun 2013 sekitar 1,8% per mil menjadi 9% per mil pada tahun 2018. Jumlah kasus gangguan jiwa terus bertambah yang berdampak pada penambahan beban negara dan penurunan produktivitas manusia untuk jangka panjang (Kementerian Kesehatan RI, 2019).

Belakangan ini, diketahui bahwa terdapat hubungan antara mikrobiota usus dengan kesehatan jiwa. *Gut Brain Axis* merupakan proses interaksi signal dua arah antara saluran pencernaan dan sistem saraf pusat (otak) yang saling berhubungan (Skonieczna-zydecka et al., 2018). Kompleksitas ekosistem usus sangat luar biasa;

itu terdiri dari lebih dari 100 triliun sel mikroba yang menghuni usus kecil dan besar, dan interaksi antara mikrobiota dan epitel usus ini dapat menyebabkan perubahan fisiologis di otak dan mempengaruhi perubahan suasana hati dan perilaku seseorang, sehingga pada beberapa studi penelitian saat ini mulai berfokus untuk mengetahui bagaimana proses interaksi saluran pencernaan dan otak yang dapat mempengaruhi kesehatan mental seseorang (Generoso et al., 2021). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa mikrobiota usus terlibat dalam gangguan neurologis dan kejiwaan, yang mencakup bukti pengaruh mikrobiota usus pada otak dan perilaku pada penyakit Alzheimer, demensia, kecemasan, gangguan spektrum autisme, gangguan bipolar, gangguan depresi mayor, penyakit Parkinson, dan skizofrenia (Montiel-Castro et al., 2013). Pada studi penelitian saat ini juga telah membuat daftar bukti klinis mengenai prebiotik, probiotik, dan transplantasi mikrobiota tinja sebagai terapi tambahan untuk gangguan neuropsikiatri (Generoso et al., 2021).

Dysbiosis merupakan suatu kondisi dimana terjadi ketidakseimbangan jumlah mikroorganisme dalam saluran pencernaan manusia termasuk mikrobiota usus (Gareau et al., 2011). Mikrobiota usus dapat mempengaruhi otak serta dapat ikut terlibat dalam gangguan neuropsikiatri, dimana sebagian mikrobiota usus tersebut dapat memodulasi triptofan, serotonin, kynurenine, dan asam lemak rantai pendek (short-chain fatty acids/ SCFA) yang bersirkulasi,

serta permeabilitas dan aktivasi sawar otak pada sel imun perifer serta sel glial otak (Generoso et al., 2021). Ketika struktur saluran gastrointestinal terganggu, maka fungsi dari pelindung dari saluran tersebut juga ikut terganggu, sehingga menyebabkan peningkatan permeabilitas usus yang dapat mengakibatkan penetrasi oleh zat yang mengubah fungsi fisiologis dengan mengaktivasi sistem imun pada tubuh manusia, dan menghasilkan mediator inflamasi tingkat tinggi yang kronis sehingga dapat memicu berbagai penyakit pada tubuh, termasuk juga munculnya gangguan pada bidang psikiatri (Generoso et al., 2021) (Vafadari, 2021).

Mikrobiota usus juga dapat mempengaruhi ekspresi neuromodulator *brain-derived neurotropic factor* (BDNF) di hipokampus dan amygdala. Sebuah studi membuktikan pada tikus yang tidak memiliki mikrobiota usus memperlihatkan kadar BDNF yang rendah, dan dengan pemberian suplementasi probiotik mampu meningkatkan ekspresi BDNF yang juga dapat meningkatkan fungsi kognitif pada tikus tersebut (Favalli et al., 2012). Selain itu keadaan tersebut berhubungan erat dengan teori neuroinflamasi pada skizofrenia, yaitu saat terjadi proses inflamasi dan stress oksidatif dapat mengaktivasi sel mikroglia yang berfungsi penting untuk memodulasi fungsi dan konektivitas otak, serta mempengaruhi fungsi sinaptik yang dapat menyebabkan overstimulasi pada mikroglia dan secara klinis mampu menurunkan fungsi kognitif (R. R. Nieto et al.,

2021). Pada beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengamati efek suplementasi probiotik terhadap aktivasi *Gut Brain Axis* pada tikus percobaan yang diberikan probiotik selama tujuh hari, dengan pemeriksaan imunohistokimia pada potongan usus tikus percobaan ditemukan bahwa ekspresi BDNF otak dalam hippocampus ditingkatkan oleh pemberian *Lactobacillus plantarum* relative dan juga ditunjang dengan peningkatan neurotroprin di otak. Dengan demikian, suplementasi probiotik dapat meningkatkan ketahanan, diferensiasi dan pertumbuhan sel saraf, serta meningkatkan perkembangan otak, terutama memori dan plastisitas otak. (Pillai et al., 2021)

Berdasarkan studi penelitian saat ini melihat adanya hubungan antara mikrobiota dan otak, dengan pemberian probiotik dapat berpotensi untuk mengatasi gangguan fungsi kognitif pada pasien dengan skizofrenia (J. C. W. Liu et al., 2021). Pemberian suplemen probiotik terbukti memiliki efek berkelanjutan pada mikrobiota usus sebagai anti-inflamasi, modulasi imun dan diharapkan dengan pemberian probiotik dapat meningkatkan kualitas hidup serta memperbaiki fungsi kognitif dan kadar BDNF pasien (Romo-Araiza & Ibarra, 2020a). Penelitian ini belum pernah dilakukan di Indonesia, khususnya Makassar, sehingga peneliti tertarik untuk meneliti lebih lanjut mengenai pengaruh *adjuvant therapy* probiotik terhadap fungsi kognitif pasien skizofrenia dan hubungannya dengan kadar BDNF darah.

## 1.2 Rumusan Masalah

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

Bagaimana pengaruh pemberian *adjuvant therapy* probiotik terhadap kadar *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) dan perbaikan fungsi kognitif pada pasien skizofrenia?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dalam penelitian ini adalah untuk diketahuinya efek pengaruh pemberian *adjuvant therapy* probiotik terhadap kadar *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) dan perbaikan fungsi kognitif pada pasien skizofrenia

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur nilai *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada minggu awal.
2. Mengukur nilai *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada akhir minggu ke-6.
3. Membandingkan nilai *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada minggu awal
4. Membandingkan nilai *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada akhir minggu ke-6.

5. Membandingkan nilai ***Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF)*** pada kelompok perlakuan pada minggu awal, dan akhir minggu ke-6.
6. Membandingkan nilai ***Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF)*** pada kelompok kontrol pada minggu awal, dan akhir minggu ke-6.
7. Membandingkan perubahan nilai ***Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF)*** pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada akhir minggu ke-6.
8. Mengukur nilai ***Trail Making Test (TMT)*** pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada minggu awal.
9. Mengukur nilai ***Trail Making Test (TMT)*** pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada minggu ke-4
10. Mengukur nilai ***Trail Making Test (TMT)*** pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada akhir minggu ke-6.
11. Membandingkan nilai ***Trail Making Test (TMT)*** pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada minggu awal
12. Membandingkan nilai ***Trail Making Test (TMT)*** pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada minggu ke-4
13. Membandingkan nilai ***Trail Making Test (TMT)*** pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada akhir minggu ke-6.
14. Membandingkan nilai ***Trail Making Test (TMT)*** pada kelompok perlakuan pada minggu awal, minggu ke-4 dan akhir minggu ke-6.
15. Membandingkan nilai ***Trail Making Test (TMT)*** pada kelompok kontrol pada minggu awal, minggu ke-4 dan akhir minggu ke-6.

16. Membandingkan perubahan nilai ***Trail Making Test (TMT)*** pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada akhir minggu ke-6.

#### **1.4 Hipotesis Penelitian**

Hipotesis pada penelitian ini adalah **terdapat pengaruh pemberian adjuvant therapy probiotik terhadap perbaikan kadar *Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF)* dan perbaikan fungsi kognitif pada penderita skizofrenia**

#### **1.5 Manfaat Penelitian**

##### **1.5.1 Manfaat Praktis**

Manfaat praktis dari penelitian ini adalah sebagai bahan acuan bagi Spesialis Ilmu Kedokteran Jiwa/Psikiater untuk penatalaksanaan pasien skizofrenia.

##### **1.5.2 Manfaat Teoritis**

1. Menambah pengetahuan dan pemahaman mengenai pengaruh terapi adjuvant probiotik terhadap perbaikan fungsi kognitif dan kadar BDNF pada pasien skizofrenia.
2. Memberikan kontribusi ilmiah terutama dalam pendekatan psikobiotik mengenai pengaruh terapi adjuvant probiotik terhadap perbaikan fungsi kognitif dan kadar *Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF)* pada pasien skizofrenia.

### **1.5.3 Manfaat Metodologik**

Menjadi dasar penelitian lebih lanjut mengenai pemberian terapi adjuvant probiotik pada pasien skizofrenia.

### **1.5.4 Manfaat Aplikatif**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi pertimbangan dalam memberikan Probiotik sebagai terapi tambahan pada pasien skizofrenia.



## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Skizofrenia**

##### **2.1.1 Definisi Skizofrenia**

Skizofrenia adalah gangguan jiwa yang serius dengan dampak yang cukup besar pada individu, keluarga dan masyarakat sekitarnya. Gangguan ini dapat berlangsung seumur hidup dan menyebabkan penurunan fungsi dalam berbagai aspek kehidupan penderitanya, meskipun pemulihan penuh juga kadang diamati dalam sebagian kasus (Geretsegger et al., 2017; Gold et al., 2009). Skizofrenia terdiri dari tiga jenis gejala, negatif, positif, dan kognitif. Gejala negatif telah dikonseptualisasikan sebagai aspek inti dari skizofrenia dan terdiri dari lima konstruksi termasuk pendataran afek atau tumpul (penurunan ekspresi emosional yang diamati dan reaktivitas), alogia (kurangnya tambahan, konten yang tidak diharapkan terlihat dalam pembicaraan normal), anhedonia (ketidakmampuan mengalami kesenangan), asosialitas (kurangnya motivasi untuk terlibat dalam interaksi sosial), dan avolition (kurangnya keinginan atau motivasi). Gejala positif termasuk delusi, halusinasi, perilaku aneh, dan gangguan pemikiran formal positif. Gejala kognitif meliputi masalah fokus yang buruk, defisit dalam fungsi eksekutif dan gangguan memori kerja (Stahl, 2013; Abul K. ABBAS, 2016; Zamanpoor, 2020).

Salah satu kompleksitas skizofrenia adalah tidak ada mekanisme patofisiologi sentral, neuropatologi diagnostik, atau penanda biologis, yang telah dikenali pada skizofrenia. Untuk menjelaskan neuropatologi skizofrenia, sejumlah hipotesis berbeda termasuk hipotesis perkembangan saraf dan neurokimia telah diajukan. Tidak adanya bukti patologis neurodegeneratif seperti badan inklusi sitopatologis, neuritis distrofi, gliosis reaktif, dismielinisasi, dan kehilangan neuronal secara keseluruhan pada skizofrenia, mendukung peran proses perkembangan saraf dalam neuropatologi skizofrenia.

Namun, model perkembangan saraf dan neurodegeneratif yang diusulkan dari patologi tidak selalu eksklusif. Penggabungan model neurodevelopmental dan neurodegeneratif juga telah dihipotesiskan dalam neuropatologi skizofrenia (Benjamin J. Sadock, Virginia A. Sadock, 2014; Stahl, 2013; Wong & Van Tol, 2003).

### **2.1.2 Diagnosis Skizofrenia**

Diagnosis skizofrenia dapat ditegakkan menggunakan kriteria yang tercantum dalam *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition (DSM-V)* dan instrumen alat bantu diagnostik skizofrenia di Indonesia. Skizofrenia berdasarkan DSM-V dikodekan dengan 295.90. Adapun kriteria diagnosis sebagai berikut (David J. Kupfer, Darrel A. Regier, William E. Narrow, 2013) :

A. Dua (atau lebih) dari kriteria berikut ini, masing-masing terjadi dalam periode waktu selama 1 bulan (atau kurang jika berhasil diobati).

Setidaknya salah satu dari ini harus (1), (2), atau (3):

1. Delusi
  2. Halusinasi
  3. Pembicaraan yang tidak teratur (misalnya: sering ngelantur atau kacau).
  4. Perilaku yang sangat tidak teratur atau katatonik.
  5. Gejala negatif (yaitu: berkurangnya ekspresi emosi atau kehilangan minat).
- B. Disfungsi Sosial/Pekerjaan Selama kurun waktu yang signifikan sejak awitan gangguan, terdapat satu atau lebih disfungsi pada area fungsi utama; seperti pekerjaan, hubungan interpersonal, atau perawatan diri, yang berada jauh di bawah tingkat yang dicapai sebelum awitan (atau jika awitan pada masa anak-anak atau remaja, ada kegagalan untuk mencapai beberapa tingkat pencapaian hubungan interpersonal, akademik, atau pekerjaan yang diharapkan).
- C. Tanda-tanda gangguan terus-menerus bertahan selama setidaknya 6 bulan. Periode 6 bulan ini harus mencakup setidaknya 1 bulan gejala (atau kurang jika berhasil diobati) yang memenuhi Kriteria A (yaitu, gejala fase aktif) dan mungkin termasuk periode gejala prodromal atau residu. Selama periode prodromal atau residual ini, tanda-tanda gangguan dapat dimanifestasikan oleh hanya gejala negatif atau dengan dua atau lebih gejala yang tercantum dalam Kriteria A yang hadir dalam bentuk yang dilemahkan (misalnya, kepercayaan aneh,

pengalaman persepsi yang tidak biasa).

- D. Gangguan skizoafektif dan depresi atau gangguan bipolar dengan gambaran psikotik telah dikesampingkan dengan ciri:
  - 1. Tidak ada episode depresi atau manik yang terjadi bersamaan dengan gejala fase aktif, atau
  - 2. Jika episode suasana hati telah terjadi selama gejala fase aktif, mereka telah hadir untuk minoritas dari total durasi periode aktif dan residual penyakit.
- E. Gangguan ini tidak disebabkan oleh efek fisiologis suatu zat (misalnya, obat pelecehan, obat-obatan) atau kondisi medis lainnya.
- F. Jika ada riwayat gangguan spektrum autisme atau gangguan komunikasi saat onset masa kanak-kanak, diagnosis tambahan skizofrenia dibuat hanya jika delusi atau halusinasi yang menonjol, selain gejala skizofrenia lain yang disyaratkan, juga hadir untuk setidaknya 1 bulan (atau kurang jika berhasil dirawat).

Skizofrenia berdasarkan PPDGJ-III dikodekan dengan F20. Adapun kriteria diagnosis nya sebagai berikut (Maslim, 2003) :

- 1. Harus ada sedikitnya 1 gejala berikut ini (dan biasanya 2 gejala atau lebih bila gejala-gejala itu kurang tajam atau kurang jelas):
  - a. *Thought echo*, yaitu isi pikiran dirinya sendiri yang berulang atau bergema dalam kepalanya (tidak keras), dan isi pikiran ulangan, walaupun isinya sama, namun kualitasnya berbeda; atau *thought insertion or withdrawal*, yaitu isi pikiran yang asing dari luar masuk

ke dalam pikirannya (*insertion*) atau isi pikirannya diambil keluar oleh sesuatu dari luar dirinya (*withdrawal*); dan *thought broadcasting*, yaitu isi pikirannya tersiar keluar sehingga orang lain atau umum mengetahuinya

- b. *Delusion of control*, yaitu waham tentang dirinya dikendalikan oleh suatu kekuatan tertentu dari luar; atau *delusion of influence* yaitu waham tentang dirinya dipengaruhi oleh suatu kekuatan tertentu dari luar; atau *delusion of passivity*, yaitu waham tentang dirinya tidak berdaya dan pasrah terhadap suatu kekuatan dari luar; (tentang "dirinya" dimana secara jelas merujuk ke pergerakan tubuh/anggota gerak atau ke pikiran, tindakan, atau penginderaan khusus); *delusional perception*, yaitu pengalaman inderawi yang tidak wajar, yang bermakna sangat khas bagi dirinya, biasanya bersifat mistik atau mukjizat;
- c. Halusinasi auditorik: 1) Suara halusinasi yang berkomentar secara terus-menerus terhadap perilaku pasien, atau 2) Mendiskusikan perihal pasien di antara mereka sendiri, 3) Jenis suara halusinasi lain yang berasal dari salah satu bagian tubuh.
- d. Waham-waham menetap jenis lain yang menurut budaya setempat dianggap tidak wajar dan sesuatu yang mustahil, misalnya perihal keyakinan agama atau politik tertentu, atau kekuatan dan kemampuan di atas manusia biasa (misalnya mampu mengendalikan cuaca, atau berkomunikasi dengan makhluk asing

dan dunia lain)

2. Atau paling sedikit 2 gejala di bawah ini yang harus ada secara jelas:
  - a. Halusinasi yang menetap dari panca indra apa saja, apabila disertai baik oleh waham yang mengambang maupun setengah terbentuk tanpa kandungan afektif yang jelas, ataupun disertai oleh ide-ide berlebihan yang menetap, atau terjadi setiap hari selama berminggu-minggu atau berbulan-bulan terus-menerus.
  - b. Arus pikiran yang terputus (*break*) atau mengalami sisipan (*interpolation*), yang berakibat inkoherensi atau pembicaraan yang tidak relevan atau neologisme.
  - c. Perilaku katatonik, seperti keadaan gaduh-gelisah (*excitement*), posisi tubuh tertentu (*posturing*), atau *fleksibilitas cerea*, *negativisme*, *mutisme*, dan *stupor*
  - d. Gejala-gejala “negatif”: seperti sikap sangat apatis, bicara yang jarang dan respon emosional yang menumpul atau tidak wajar, biasanya yang mengakibatkan penarikan diri dari pergaulan sosial dan menurunnya kinerja sosial, tetapi harus jelas bahwa semua hal tersebut tidak disebabkan oleh depresi atau medikasi neuroleptika.
3. Adanya gejala tersebut di atas berlangsung selama kurun waktu satu bulan atau lebih (tidak berlaku untuk setiap fase nonpsikotik prodromal). Harus ada suatu perubahan yang konsisten dan bermakna dalam mutu keseluruhan.

### **2.1.3 Penatalaksanaan Skizofrenia**

Secara umum penanganan gangguan skizofrenia dibagi menjadi terapi farmakologi dan non-farmakologi. Terapi farmakologi skizofrenia mengalami kemajuan pesat terutama setelah ditemukan obat antipsikotika generasi kedua (APG-II). Obat APG-II mempunyai kelebihan dan keterbatasan. Orang dengan skizofrenia (ODS) lebih nyaman dengan APG-II karena kurangnya efek samping ekstrapiramidal, misalnya distonia, parkinsonisme, dan akatisia. Manfaatnya lebih terasa pada penggunaan jangka panjang karena jarang terjadi tardive diskinesia. Di samping kelebihan, APG-II mempunyai keterbatasan yaitu risiko efek samping penambahan berat badan, diabetes dan gangguan kardiovaskuler (Benjamin J. Sadock, Virginia A. Sadock, 2014; Kusumawardhani A.A.A.A, Dharmono S, 2011; Stępnicki et al., 2018). Terapi somatik pada skizofrenia meliputi tiga fase yaitu fase akut, stabilisasi dan stabil atau rumanan. Fase akut ditandai dengan gejala psikotik yang membutuhkan penatalaksanaan segera. Gejalanya dapat terlihat pada episode pertama atau ketika terjadinya kekambuhan skizofrenia. Fokus terapi pada fase akut yaitu untuk menghilangkan gejala psikotik. Fase akut biasanya berlangsung selama 4-8 minggu. Setelah fase akut terkontrol, ODS memasuki fase stabilisasi. Risiko kekambuhan sangat tinggi pada fase ini terutama bila obat dihentikan atau ODS terpapar dengan stresor. Selama fase stabilisasi, fokus terapi adalah konsolidasi pencapaian terapeutik. Dosis obat pada fase stabilisasi sama dengan pada fase akut. Fase ini berlangsung paling sedikit enam

bulan setelah pulihnyai gejala akut. Fase selanjutnya adalah fase stabil atau rumatan. Penyakit pada fase ini dalam keadaan remisi. Target terapi pada fase ini adalah untuk mencegah kekambuhan dan memperbaiki derajat fungsi (Benjamin J. Sadock, Virginia A. Sadock, 2014; Kusumawardhani A.A.A.A, Dharmono S, 2011; Patel et al., 2014).

Selama fase stabilisasi, tujuan terapi adalah mengurangi stres pada ODS dan memberikan dukungan untuk mengurangi kekambuhan, meningkatkan adaptasi ODS terhadap kehidupan dalam masyarakat, memfasilitasi pengurangan gejala secara terus-menerus dan konsolidasi remisi, dan meningkatkan proses penyembuhan. Bila ODS memiliki perbaikan dengan obat tertentu, obat tersebut dapat dilanjutkan dan dipantau selama enam bulan. Selain itu, penyesuaian farmakoterapi untuk mengurangi efek samping yang dapat menyebabkan ketidakpatuhan terhadap pengobatan dan kekambuhan perlu pula dipertimbangkan. (Benjamin J. Sadock, Virginia A. Sadock, 2014; Kusumawardhani A.A.A.A, Dharmono S, 2011; Patel et al., 2014).

## **2.2 Probiotik**

### **2.2.1 Definisi**

Probiotik berasal dari bahasa Yunani yang berarti kehidupan dan deskripsi formal pertama probiotik diperkenalkan oleh Metchnikoff pada tahun 1908. Probiotik didefinisikan sebagai organisme hidup yang ketika tertelan dalam jumlah yang cukup memberikan manfaat pada kesehatan.



Logan dan Katzman pertama kali mengusulkan penggunaan probiotik sebagai terapi tambahan dalam pengelolaan depresi. Lyte berpendapat bahwa probiotik berfungsi secara mekanis untuk pengiriman senyawa neuroaktif dan probiotik ini memiliki potensi untuk bertindak sebagai agen psikotropika (Ng et al., 2019).

### **2.2.2 Fungsi Probiotik**

Secara teori berbagai bakteri mampu memproduksi dan mengeluarkan neurokimia. Pada *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* mengeluarkan asam gamma-aminobutyric (GABA). Peran utama neurotransmitter inhibisi di otak yang mengatur banyak proses logis dan psikologis dengan disfungsi dalam sistem yang terlibat dalam kecemasan dan depresi (X. Liu et al., 2015). Baru-baru ini dilaporkan kemampuan strain *Lactobacillus* dan *Bifidobacteria* untuk menghasilkan GABA dari monosodium glutamat. Pada beberapa penelitian telah memperlihatkan bahwa GABA yang diproduksi di oleh mikroba usus mungkin memiliki efek pada *Gut Brain Axis* dan *Lactobacillus* mampu menghasilkan asetilkolin & neurotransmitter penting lainnya di otak manusia (Chunchai et al., 2018).

### **2.2.3 Dosis Probiotik**

Meskipun memiliki efek pada beberapa hasil penelitian, dosis minimal yang diperlukan untuk melihat efek yang signifikan dari probiotik belum diketahui pasti. Namun, Minelli dan Benini (2008) menyebutkan bahwa probiotik dosis  $1 \times 10^{7-9}$  CFU /mg per hari efektif pada manusia untuk konsumsi sehari-hari (Magalhães-Guedes, 2022).

Durasi intervensi dapat mempengaruhi hasil penelitian. Namun, bukti menyarankan durasi minimal intervensi yang menunjukkan efek yang signifikan dari pengobatan probiotik masih sangat langka. Beberapa peneliti seperti Kouchaki et al. (2017) dan Slykerman et al. (2017) yang melakukan dua belas minggu percobaan, sedangkan Allen et al. (2016) dan Steenbergen et al. (2015) fokus pada intervensi empat minggu (Oroojzadeh et al., 2022). Meskipun durasi pengobatan yang berbeda, hasil mengungkapkan bahwa pengobatan probiotik secara signifikan meningkatkan kondisi psikologis pasien.(Sarkar et al., 2016)

Psikobiotik adalah probiotik yang memiliki sifat psikotropika dan sebagian besar lactobacillus dan Bifidobacterium strain dapat dianggap sebagai psychobiotik(Cheng et al., 2019). Banyak penelitian telah dilakukan lebih dari satu dekade menggunakan sampel manusia dan hewan untuk mengetahui pengaruh dari psikobiotik terhadap gangguan psikologis seperti kecemasan, stres, skizofrenia, dan depresi. Beberapa tinjauan sistematis menganalisis studi yang telah dilakukan selama 15 tahun terakhir untuk mengetahui adanya pengaruh probiotik pada kondisi psikologis seseorang (Munawar et al., 2021).

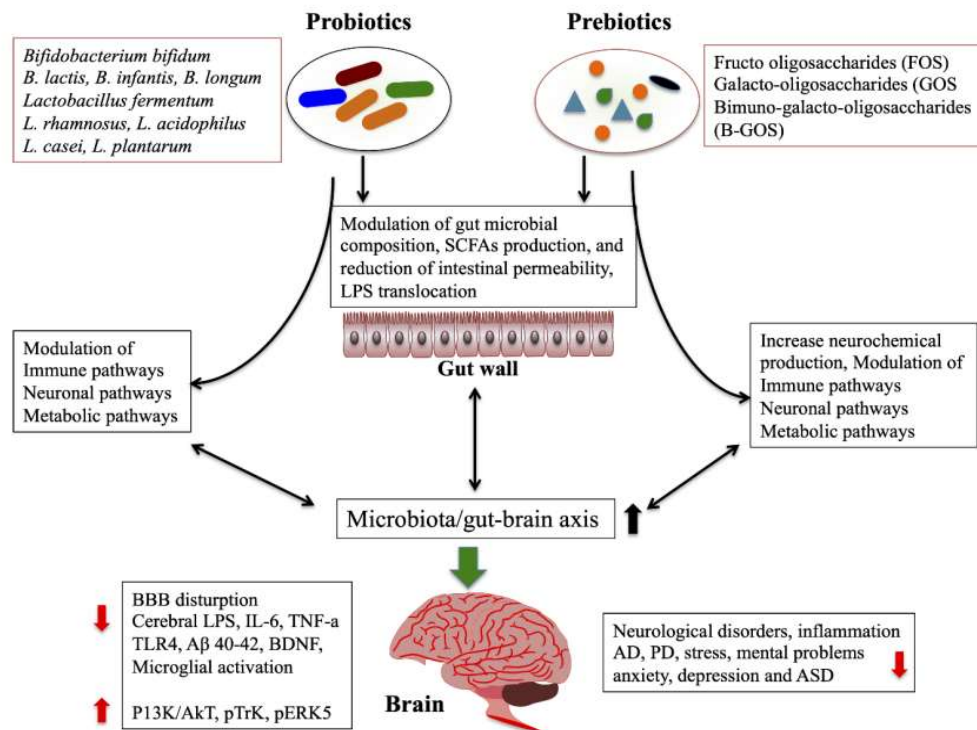
Kebanyakan penelitian telah menggunakan produksi suplementasi probiotik yang tersedia secara komersial dalam bentuk minuman, tablet, serbuk dan kapsul(Munawar, Ahsan, Muhammad, Ahmad, Anwar, Shah, Ameri, et al., 2021). Meskipun probiotik mempunyai banyak jenis strain yang berbeda akan tetapi strain Bifidobacterium dan Lactobacillus yang

paling sering digunakan dalam produksi komersial dan keduanya diketahui memiliki sifat psikotropika. Misra dan Mohanty mengidentifikasi beberapa efek dari dua strain ini sebagai psikobiotik. (Skowron et al., 2022)

Salah satu efek mekanisme dari psikobiotik adalah mitigasi peradangan biasanya diamati dengan berkurangnya konsentrasi sitokin pro-inflamasi yang tersirkulasi dalam tubuh. Sitokin proinflamasi juga mampu meningkatkan permeabilitas sawar darah otak dengan mengubah konsentrasi beberapa neurotransmitter yang mengatur komunikasi di otak termasuk serotonin, dopamin dan glutamat. Sitokin juga dapat masuk ke otak melalui penyerapan aktif, merangsang sekresi pro-inflamasi yaitu prostaglandin yang memicu peradangan lainnya (Munawar, Ahsan, Muhammad, Ahmad, Anwar, Shah, Khalifa, et al., 2021). Dengan mengurangi jumlah total sitokin pro- inflamasi, baik secara langsung atau dengan meningkatkan sitokin anti-inflamasi, psikobiotik dapat mengurangi sitokin yang mendapatkan akses ke sistem saraf pusat dan mungkin juga memulihkan peradangan yang menginduksi permeabilitas sawar darah otak (Sarkar et al., 2016).

Pemberian probiotik (*L. acidophilus*, *B. bifidum*, dan *B. longum*), selama 12 minggu, meningkatkan fungsi kognitif dan beberapa parameter metabolisme pada pasien skizofrenia. Baru-baru ini, formulasi probiotik in vitro (SLAB51) menunjukkan efek neuroprotektif dengan memodulasi BDNF, meningkatkan jalur P13K/Akt, pTrK, pERK5, dan p-CREB, dan menurunkan p-JNK, ERK-1, dan P75 jalur dalam sel neuroplastoma

manusia (Oroojzadeh et al., 2022). Probiotik *L. salivarius* (LS 01) dan *L. acidophilus* (LA02) mampu untuk menurunkan kadar sitokin proinflamasi dan spesies oksigen reaktif (ROS) dan meningkatkan sitokin anti-inflamasi dalam sel mononuklear darah perifer (Suganya & Koo, 2020).



**Gambar 1.** Efek probiotik/prebiotik pada perbaikan *Gut Brain Axis*. Pemberian probiotik dan prebiotik atau kombinasi keduanya mampu memperbaiki komplikasi neurologis dengan meningkatkan produksi SCFA dan neurokimia, mengurangi permeabilitas usus, dan memodulasi komposisi mikroba usus, imun, metabolisme dan jalur saraf. (Oroojzadeh et al., 2022)

Disbiosis microbiota usus dikaitkan dengan proses neuroinflamsi yang dihasilkan dianggap secara langsung terkait dengan skizofrenia (Vafadari, 2021). Dalam sebuah penelitian baru-baru ini pasien dengan psikosis episode pertama ditemukan disbiosis microbiota pada tinja yang

relatif meningkat dari varian strain *Lactobacillaceae*, *Halothiobacillaceae*, *Brucellaceae*, *Micrococcineae* dan *Veillonellaceae*. Hal ini terutama terlihat pada pasien skizofrenia dengan gejala yang lebih negatif dan fungsi global yang lebih buruk (Cenit et al., 2017).

#### **2.2.4 Teori GUT Brain Axis & HPA Axis**

Menurut Abhari dan Hosseini (2018), serta Kane dan Kinzel (2018), usus dapat mempengaruhi otak dengan cara yang berbeda. Salah satu pengaruh tersebut karena probiotik mampu mengeluarkan neurotransmitter seperti asam gamma-aminobutyric (GABA), serotonin dan katekolamin yang dapat menghambat transmisi impuls saraf pada sistem saraf pusat (Grover et al., 2019). Selain itu, probiotik dapat memperbaiki sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal disfungsi (HPA aksis). Saat stres, HPA Aksis akan diaktifkan dan kelenjar adrenal mengeluarkan kortisol secara berlebihan dan pemberian probiotik dapat mengubah disfungsi ini dengan bertindak sebagai agen anti-stres, dengan demikian juga membantu untuk meningkatkan fungsi kekebalan tubuh (Patrono et al., 2021).

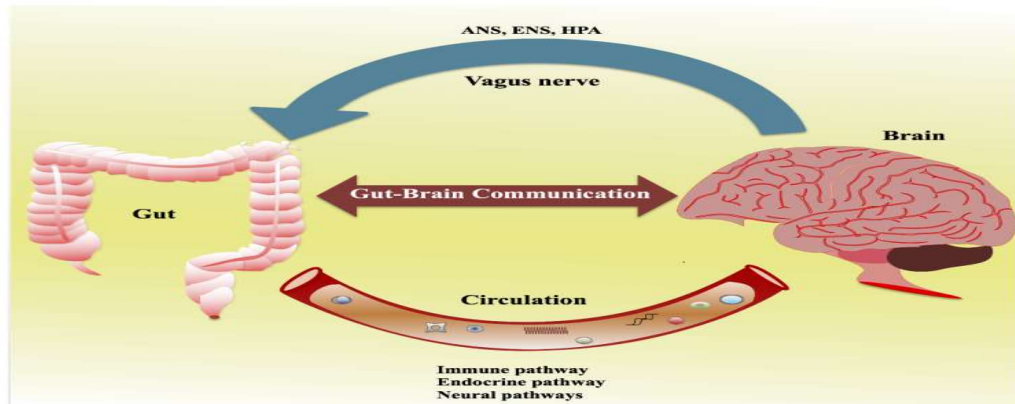
#### **Interaksi Usus dan Sistem Saraf**

Secara anatomis, usus memiliki hubungan yang kompleks dan dua arah dengan SSP yang saling bersilangan dalam konteks kesehatan dan penyakit. Hubungan ini memungkinkan sinyal visceral sensorik usus yang berjalan melalui saraf vagus untuk mempengaruhi SSP untuk mengatur

refleks dan perubahan pikiran/ suasana hati yang pada gilirannya akan mengarahkan sinyal otak untuk memodulasi fisiologi usus dan fungsi lainnya. Melalui saraf aferen dan eferen sebagai jalur saraf penghubung dan mentransfer sinyal melalui jalur yang berbeda, termasuk sistem saraf otonom (ANS), sistem saraf enterik (ENS), HPA Aksis, sumbu simpato-adrenal dan jalur monoaminergik menurun (Naveed et al., 2021).

Setiap jalur saling terkait erat dan diatur oleh beberapa faktor antar relasional dan neurohumoral. *Enteric nervous system* adalah jaringan kompleks dari neuron yang sebagian besar bertanggung jawab untuk persarafan intrinsik fungsi usus dengan mengirim sinyal ke SSP dari neuron intestinofugal ke ganglia saraf simpatis sistem (SNS) melalui neuron aferen primer mengikuti rute aferen vagal di sinyal usus-otak (Gareau et al., 2011)

Dalam hubungannya dengan pensinyalan neuronal dan neuroendokrin, sistem saraf otonom memberikan respons neurologis langsung ke usus melalui sistem saraf pusat, mengakibatkan perubahan fisiologis usus (Heyck & Ibarra, 2019a). Mikrobiota usus berkomunikasi satu sama lain melalui metabolit yang berada dalam tubuh manusia dan berinteraksi dengan sinaps pada sistem saraf otonom. Selain itu, sistem saraf otonom dapat mempengaruhi mekanisme epitel usus yang berpartisipasi dalam aktivasi sistem imunitas secara langsung dengan mengubah respons sel pada kekebalan usus terhadap mikroba atau secara tidak langsung melalui pergantian mikroba ke sel imun usus (Suganya & Koo, 2020).



**Gambar 2** Diagram skematis yang menunjukkan komunikasi antara usus dan otak. Hubungan dua arah yang sangat dipengaruhi oleh beberapa jalur, termasuk sistem saraf otonom (ANS), sistem saraf enterik (ENS), hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA), jalur imun, jalur endokrin.(Skonieczna-żydecka et al., 2018)

### **Mikrobiota dan HPA Axis**

Studi penting oleh Sudo et al memberikan wawasan tentang peran mikrobiota usus dalam pengembangan HPA Aksis. Penelitian dengan jelas menunjukkan bahwa kandungan mikroba usus sangat penting untuk pengembangan respons stres yang tepat di kemudian hari dan di awal kehidupan (Dinan et al., 2013).

Saat ini, diketahui bahwa stres dan HPA aksis dapat mempengaruhi komposisi mikrobioma usus. Namun, konsekuensi fungsional dari perubahan tersebut masih diteliti hingga saat ini. Stressor yang terjadi pada masa kehidupan awal dapat mengakibatkan efek perubahan HPA aksis dan mikrobioma dalam waktu jangka panjang. Berdasarkan data yang tersedia saat ini Dinan dan Cryan menyimpulkan bahwa studi perkembangan yang melibatkan gangguan terkait stres seharusnya mencakup mikrobiota sebagai pengatur penting pada HPA Aksis (J. C. W. Liu et al., 2021).

Bukti yang berkembang melaporkan bahwa mikrobiota usus telah terbukti memainkan peran utama dalam *Gut Brain Axis*. Terdapat hubungan timbal balik pada komposisi mikrobiota dan mempengaruhi fungsi neurologis (Montiel-Castro et al., 2013). Beberapa studi menunjukkan bahwa mikrobiota usus mempengaruhi perkembangan, fungsi dan gangguan sistem saraf pusat dan *enteric nervous system* melalui interaksi dan aktivasi Pattern Recognition Receptors (PRRs) (Skowron et al., 2022). Disbiosis yang terjadi serta hilangnya permeabilitas barrier mukosa usus menyebabkan peningkatan translokasi metabolit dari bakteri usus dan pola molekul yang terkait mikroba (MAMPs) ke dalam jaringan limfoid mesenterika dan berkaitan dengan berbagai penyakit. Studi lain yang dilakukan di *Drosophila* melaporkan bahwa disbiosis dapat terjadi dengan meningkatkan produksi metabolit. Berdasarkan beberapa studi, terdapat hubungan dua arah antara usus dan otak merupakan factor penting yang menjelaskan hubungan sinergis mikrobiota usus dengan tubuh manusia dalam mengakses sinyal *Gut Brain Axis* yang mengatur perilaku dan emosional atau suasana hati/ pikiran seseorang (Schwarz et al., 2018).

Hal yang sama menariknya yaitu peran mikrobiota berkaitan dengan dampaknya pada plastisitas otak dan fungsi kognitif. (Leung & Thuret, 2015).

### **2.2.5 Mikrobiota dan Kognisi**

Perubahan mikrobiota usus, baik karena peradangan, infeksi, atau obat-obatan — termasuk pemberian antibiotik — dapat menyebabkan efek



ekstraintestinal, termasuk perubahan pada otak. Telah diketahui dengan baik bahwa HPA Aksis juga berhubungan dengan microbiota (Luca et al., 2020). Sebagai bukti dari hubungan ini, melalui penelitian hewan percobaan dengan meningkatkan HPA Aksis, serta peningkatan kadar serum kortikosteron. Penelitian ini mendukung bahwa microbiota dapat mengatur perkembangan respons sentral terhadap stress. Sehubungan dengan kognisi, baru-baru ini sebuah penelitian dengan menggunakan hewan percobaan memiliki defisit memori non-spasial dan gangguan memori kerja (Gareau, 2014). Perubahan kognisi ini disertai dengan penurunan dua protein yang memainkan peran penting dalam regulasi memori yang bergantung pada hipokampus, yaitu faktor neurotropik turunan otak (BDNF) dan c-fos. BDNF adalah modulator plastisitas sinaptik, pada hipokampus selama proses neurogenesis sedangkan c-fos adalah gen target CREB, yang diperlukan untuk pembentukan memori jangka panjang yang bergantung pada hipokampus. Seperti yang diamati dalam studi protein, penurunan BDNF mRNA juga ditunjukkan di hipokampus (Huo et al., 2021). Secara keseluruhan, studi ini menunjukkan hubungan potensial antara microbiota dan tingkat BDNF atau c-fos dalam mengatur fisiologi dan memori otak (Zeng et al., 2021).

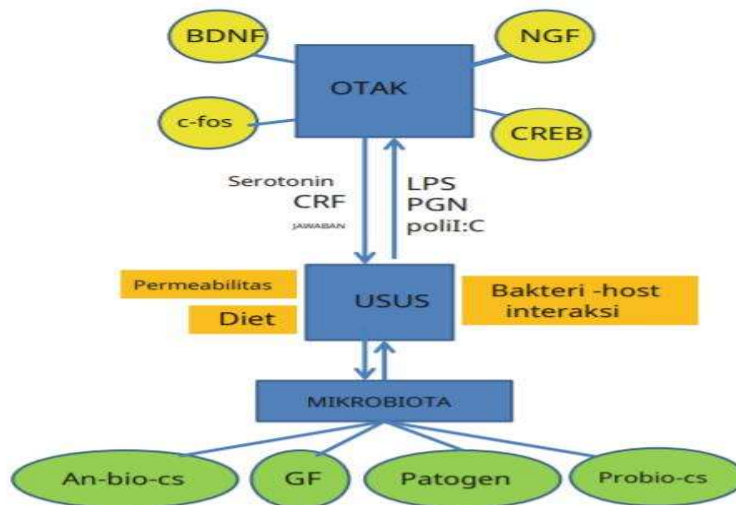
### **2.3 Stres, Infeksi dan Kognisi**

Paparan stres psikologis atau fisik mengaktifasi HPA axis, yang mengaktifkan sistem neuroendokrin. Stres telah dikaitkan dengan gejala

pada pasien dengan gangguan pencernaan, dan penurunan kualitas hidup secara keseluruhan. Stres yang bersifat kronis menyebabkan perubahan mikrobiota dan fisiologi usus serta dikaitkan dengan defisit kognitif, termasuk berkurangnya memori nonspasial (Chunchai et al., 2018). Oleh karena itu tidak mengherankan bahwa paparan stres juga dapat meningkatkan kerentanan terhadap infeksi bakteri. Stres berkepanjangan dikaitkan dengan peningkatan patogen setelah infeksi yaitu *Citrobacter rodentium* (Gareau et al., 2011). Paparan stres dapat mengubah komposisi mikrobiota usus dan memodifikasi interaksi mikroba-inang, meningkatkan perlekatan bakteri dan internalisasi di epitel. Interaksi inang-mikroba yang berubah ini secara langsung dimediasi oleh perubahan yang disebabkan oleh stres pada mikrobiota, karena pemberian probiotik mampu mengubah hal tersebut (Vafadari, 2021). Saat gangguan kognitif muncul akibat stres, terjadi perubahan dalam pengenalan objek spasial, menggunakan labirin Y, tanpa mempengaruhi kecemasan atau aktivitas lokomotor. Efek kognitif ini dimediasi sebagian oleh jalur pensinyalan glutaminergik pada hipokampus (Langgartner et al., 2018). Pemberian probiotik dimulai 1 minggu sebelum terjadi proses komplikasi dari infeksi bakteri sehingga mampu mencegah perubahan perilaku yang disebabkan oleh stres ini (Langgartner et al., 2018). Perubahan kognisi pada penelitian hewan percobaan yang terinfeksi *Citrobacter rodentium* dikaitkan dengan penurunan ekspresi BDNF hipokampus dan c- fos. Secara keseluruhan, penelitian ini menunjukkan adanya hubungan antara perubahan yang diinduksi stres dalam fisiologi

usus dan kognisi melalui BDNF dan cfos pada hipokampus (Langgartner et al., 2018). Oleh karena itu, stres memainkan peran penting dalam pemeliharaan komposisi mikrobiota usus. Paparan stres awal kehidupan, dapat mengubah komposisi mikrobiota baik di awal kehidupan dan di masa dewasa. Perubahan ini dapat meningkatkan risiko dan keparahan penyakit dalam perkembangan kolitis dan memfasilitasi infeksi parasit. Menurut Baudin et al. membuktikan bahwa gangguan pada fungsi kognitif akibat bergantung pada korteks prefrontal, dan tidak bergantung pada hipokampus. Secara keseluruhan, studi ini menunjukkan bahwa efek stress dan infeksi pada fungsi kognitif adalah kompleks, dan mungkin melibatkan berbagai daerah otak berdasarkan jenis fungsi kognitif yang dinilai (Li et al., 2021). Dalam studi terkait, bukti epidemiologi menunjukkan ada hubungan antara infeksi ibu prenatal dan peningkatan risiko gangguan otak perkembangan saraf. Fenomena ini dapat dicegah dengan penanganan neonatus setiap hari yang mengubah HPA Aksis. Data ini lebih lanjut menyoroti peran sumbu HPA dalam mengatur perkembangan kognitif (Golofast & Vales, 2020). Dengan demikian, dampak infeksi atau respons imun terhadap mimetik agen infeksi, termasuk pola molekuler terkait patogen (PAMP), memiliki efek jangka panjang pada keturunannya. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa efek kumulatif dari paparan berbagai patogen infeksius, baik bakteri maupun virus, dapat dikaitkan dengan perubahan perilaku. Pada manusia, beban infeksi yang meningkat, yang didefinisikan sebagai pajanan patogen umum tertentu (misalnya

cytomegalovirus, *Helicobacter pylori* dan virus herpes simpleks), dikaitkan dengan gangguan kognitif seperti yang dinilai oleh pemeriksaan status mental berdasarkan penelitian kohort prospektif pada individu yang sehat. (Golofast & Vales, 2020). Dengan demikian studi ini menunjukkan bahwa paparan agen infeksi selama seumur hidup dapat berkontribusi untuk menentukan fungsi kognitif seseorang (Skonieczna-żydecka et al., 2018).



**Gambar 3:** Mikrobiota, *Gut Brain Axis* dan fungsi kognitif (Munawar, Ahsan, Muhammad, Ahmad, Anwar, Shah, Ameri, et al., 2021)

Peningkatan konsolidasi memori, dalam konteks penurunan mRNA GABAB1b hippocampal, setelah pemberian probiotik menunjukkan mekanisme potensial dimana *Lactobacillus* spesies dapat memodulasi perilaku kognitif (Szeligowski et al., 2020).

#### 2.4 Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) dan Skizofrenia

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) adalah polipeptida sekretori yang didistribusikan di sistem saraf pusat (SSP), seperti di organ

lain, dan terlibat dalam banyak proses seluler yang mengatur perilaku. BDNF adalah anggota dari keluarga besar faktor pertumbuhan yang disebut neurotropin, yang mengatur proliferasi, diferensiasi, kelangsungan hidup dan kematian sel saraf dan glial. Di otak, BDNF diekspresikan oleh neuron glutamatergik dan sel glial tetapi tampaknya tidak oleh neuron penghambat (Favalli et al., 2012). Sejumlah penelitian yang luar biasa dalam dua dekade terakhir menunjukkan bahwa BDNF dilepaskan pada sinaps yang memengaruhi plastisitas sinaptik yang menghasilkan perubahan kritis dalam fungsi kognitif, pembelajaran, dan memori. Disfungsi kognitif dan kelainan pada proses otak yang mendasari dianggap sebagai gejala klinis inti dan fitur biologis dalam patofisiologi gangguan kejiwaan (Di Carlo et al., 2019; R. Nieto et al., 2013).

Kadar normal BDNF pada kelompok orang yang sehat  $12.2 \pm 2.4$  [mean  $\pm$  standard deviation (SD)] hingga  $64.1 \pm 13.1$  ng/mL, sedangkan pada pasien Skizofrenia kadar BDNF cenderung lebih rendah daripada orang yang sehat yaitu  $10.2 \pm 2.9$  ng/ml (R. R. Nieto et al., 2021)

BDNF disintesis sebagai pre-proneurotropin yang dipecah menjadi proBDNF dan diproses lebih lanjut oleh furin menjadi BDNF matang (selanjutnya disebut BDNF). BDNF mengalami proses biosintetik endoseluler yang diatur tinggi dan dikemas dalam vesikel inti padat, hampir secara eksklusif dilokalisasi ke kompartemen pra-sinaptik dan disekresikan sebagai respons terhadap sinyal ekstraseluler dan intraseluler (Maqsood & Stone, 2016). Neuron juga melepaskan proBDNF, yang sebagian diubah

menjadi BDNF oleh jaringan plasminogen activator (tPA)/sistem plasmin. BDNF memiliki afinitas tinggi untuk reseptor tropomyosin-related kinase B (TrkB), yang melaluinya ia memberikan fungsi struktural dan fisiologis trofik di seluruh SSP, mempromosikan plastisitas dan konektivitas sinaptik, pertumbuhan neurit, kelangsungan hidup neuron, pencegahan apoptosis dan potensiasi jangka panjang. Di sisi lain, proBDNF memberikan fungsi biologis yang berlawanan dengan merangsang reseptor neurotrophin p75 (p75 NTR), yang dapat mempromosikan pengurangan dendritik arborization, apoptosis dan depresi jangka panjang. Karena fungsi BDNF dan proBDNF berlawanan, sistem yang mengatur rasio proBDNF/BDNF mungkin sangat penting dalam mempengaruhi keseluruhan keluaran pada SSP (Di Carlo et al., 2019; R. Nieto et al., 2013; Song et al., 2017).

BDNF telah diselidiki secara luas berdasarkan hipotesis perkembangan saraf skizofrenia, mengingat perannya dalam perkembangan dan fisiologi SSP. Memang, ekspresi BDNF diatur secara temporal dalam mempromosikan kelangsungan hidup neuron dan plastisitas sinaptik (Huo et al., 2021). Pensinyalan BDNF secara kritis dapat mempengaruhi struktur dan fungsi beberapa sirkuit saraf, terlibat dalam modulasi beberapa sistem neurotransmitter, termasuk dopaminergik, serotoninergik, dan sistem GABAergik, semuanya terkait erat dengan skizofrenia. Dalam hal ini, pensinyalan BDNF-TrkB yang terganggu selama periode perkembangan kritis dapat mengganggu perkembangan normal

sistem ini, yang menyebabkan disregulasi fisiologis dan kerentanan terhadap skizofrenia (Di Carlo et al., 2019; R. Nieto et al., 2013).

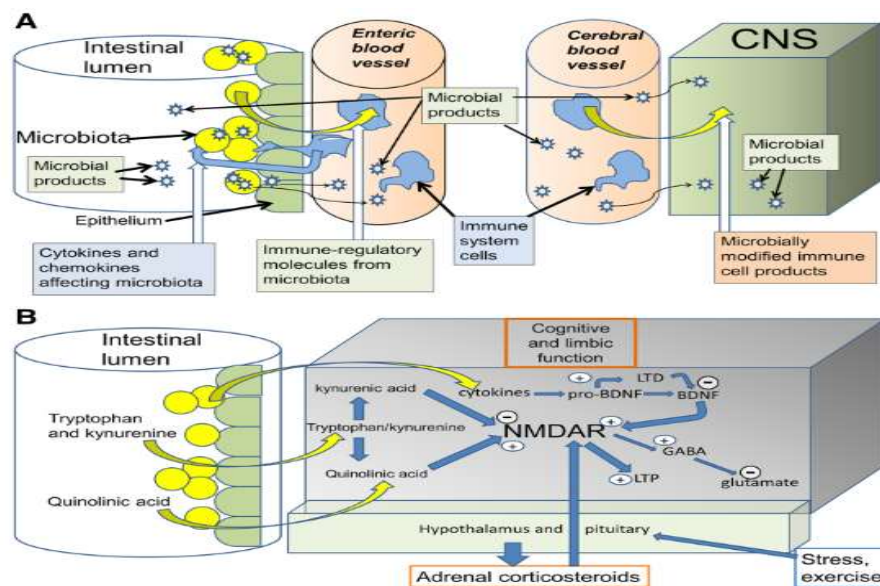
### ***Brain Derived Neurothropic Factor (BDNF) dan Mikrobiota***

Pada mikrobiota usus yang berhubungan dengan BDNF otak memiliki kemampuan untuk memodulasi perilaku melalui perubahan kadar BDNF. Tingkat BDNF lebih rendah di korteks dan hipokampus menunjukkan bahwa mikrobiota usus memainkan peran dalam meningkatkan BDNF otak (*Lallemand Psychobiotic Combination May Boost BDNF Levels*, n.d.). Heijtz dkk, juga menemukan bahwa ekspresi mRNA BDNF di hipokampus, amigdala dan korteks cingulate (area saraf yang terlibat dalam kecemasan dan ketakutan) secara signifikan lebih rendah (Maqsood & Stone, 2016). Karena protein ini terlibat dalam proses vesikel sinaptik, peningkatannya dapat menyebabkan potensiasi transmisi sinaptik yang menyebabkan perubahan jangka panjang dan gangguan perilaku pada seseorang (Maqsood & Stone, 2016).

Meskipun korelasi dari penelitian Neufeld et al. menemukan bahwa peningkatan ekspresi mRNA BDNF hipokampus, khususnya di wilayah dentate gyrus. Penggunaan probiotik *Bifidobacterium breve* 6330 menyebabkan peningkatan kadar BDNF (Failla et al., 2016).

Pengaruh saluran pencernaan pada Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) dan hubungannya dengan reseptor untuk N-methyl-d-

aspartate (NMDAR), karena ini diyakini terlibat dalam plastisitas sinaptik dan fungsi kognitif. NMDAR dapat dikaitkan dengan perkembangan skizofrenia dan berbagai psikopatologi lainnya termasuk gangguan neurodegeneratif, depresi, dan demensia. Analisis rute dan mekanisme di mana mikrobiota GI track berkontribusi pada patofisiologi track disfungsi NMDAR yang diinduksi BDNF dapat menghasilkan wawasan baru yang relevan untuk mengembangkan terapi baru untuk skizofrenia dan gangguan kognitif. Dengan tidak adanya mikroba usus, tingkat BDNF pusat berkurang dan ini menghambat produksi NMDAR (R. R. Nieto et al., 2021).



**Gambar 4:** BDNF dan Mikrobiota. a Kesimpulan utama bahwa lapisan mikroba usus, menghasilkan berbagai senyawa yang dapat menembus epitel dan mempengaruhi aktivitas sel imun dan produksi sitokin dan kemokin. Sebaliknya sitokin dari sel darah putih dapat memodulasi viabilitas dan aktivitas mikrobiota. Faktor mikroba akhirnya mencapai SSP di mana mereka mampu mengatur aktivitas saraf dan transmisi saraf. b Berfokus pada mekanisme yang memediasi pengaruh mikroba pada fungsi SSP dan dengan demikian kognisi dan perilaku. Kynurenine dan asam quinolinic, serta triptofan itu sendiri, disintesis oleh bakteri dapat melintasi penghalang epitel dan mencapai SSP di mana kynurenine diubah menjadi asam quinolinic, agonis NMDAR, dan asam kynurenic, penghambat reseptor



glutamat. Interaksi antara mikrobiota, epitel usus dan sel darah putih mempengaruhi konsentrasi keseluruhan beberapa sitokin, yang pada gilirannya memodulasi sintesis pro-BDNF dan BDNF. Pro-BDNF berkontribusi pada LTD dan menghambat produksi BDNF, sementara BDNF meningkatkan sintesis dan fungsionalitas NMDAR. NMDAR berkontribusi pada LTP tetapi juga mendepolarisasi neuron pelepas GABA yang menekan neuron glutamatergik. Ditumpangkan pada ini adalah efek stres, digambarkan sebagai induksi pelepasan kortikosteroid yang memodulasi interaksi antara BDNF dan NMDAR. Glukokortikoid juga mendorong konversi triptofan menjadi kynurenine melalui induksi triptofan-2,3-dioksigenase (TDO). Olahraga juga meningkatkan produksi BDNF sehingga meningkatkan fungsi kognitif (Gareau, 2014)

Pengurangan input NMDAR ke interneuron penghambat GABA menyebabkan disinhibisi output glutamat GI track yang mengganggu rasio signal-to-noise pusat dan menyebabkan perilaku sinaptik yang menyimpang dan defisit kognitif. Mikrobiota usus dapat memodulasi fungsi BDNF di SSP, melalui perubahan fungsi neurotransmitter dengan mempengaruhi mekanisme modulasi seperti jalur kynurenine, atau dengan perubahan ketersediaan dan aksi asam lemak rantai pendek (SCFA) di otak (Romo-Araiza & Ibarra, 2020b).

Beberapa penelitian mengemukakan bahwa ekspresi BDNF otak di hipokampus ditingkatkan oleh pengobatan *L. plantarum* IS-10506 relatif terhadap sampel yang tidak diobati, menyiratkan bahwa suplementasi probiotik dapat meningkatkan perkembangan otak, terutama memori dan plastisitas otak (Heyck & Ibarra, 2019b).

## **2.5 Trail Making Test (TMT)**

Trail Making Test adalah salah satu tes untuk mengukur fungsi eksekutif seseorang. TMT diciptakan pada tahun 1938, awalnya bernama

*Partington's Pathways* dan termasuk dalam *Battery Test Individual* bagi tentara serta tes neuropsikologis *Battery Halsted-Reitan*. TMT adalah tes dengan menggunakan pena dan kertas dan diyakini dapat mengukur fungsi visual-motor, pengenalan simbol, kemampuan untuk memindai halaman, integrasi fleksibel dan informasi numerik dan abjad dibawah tekanan waktu serta fungsi eksekutif seperti sequencing dan flesibilitas mental. (Laere et al., 2018).

TMT asli terdiri dari dua versi, A dan B. Dalam Trails A, individu diberi selembaar kertas yang berisi lingkaran dengan angka 1 sampai 25 yang ditaruh secara acak pada halaman dan diminta untuk dengan cepat menghubungkan nomor secara berurutan. Trails B juga memerlukan individu untuk menghubungkan 25 sasaran lingkaran tapi bergantian antara huruf dan angka dalam urutan abjad. Trails B diduga dapat mengukur set yang lebih kompleks dari kemampuan kognitif yang meliputi perencanaan, sequencing, memperbaharui memori kerja dan pergeseran antara dua domain stimulus. TMT digunakan untuk mengukur kemampuan eksekutif yang sering ditemukan menurun pada orang tua dan mereka juga berada di antara yang menunjukkan penurunan sebagai tanda dari Mild Cognitive Impairment (MCI) (Laere et al., 2018)

Trails A umumnya diperlukan sebagai kondisi dasar di mana respon latency diyakini mencerminkan waktu reaksi sederhana. Tidak seperti Trails B, kinerja yang sukses di Trails A telah terbukti hanya mengandalkan sangat sedikit kemampuan eksekutif. Dengan membandingkan kinerja

individu pada versi A (eksekutif) dan B (non-eksekutif) seseorang dapat menghasilkan dua pengukuran penting dari kapasitas kognitif atau eksekutif individu. Untuk menyelesaikan Trails A, waktu rata-rata yang diperlukan untuk menyelesaikan selama 29 detik, jika lebih 78 detik dianggap mengalami gangguan. Untuk menyelesaikan Trails B, waktu rata-rata yang diperlukan untuk menyelesaikan selama 75 detik, jika lebih 273 detik dianggap mengalami gangguan (Laere et al., 2018).

## **2.6 Hubungan antara Trail Making Test (TMT) dan Kadar Serum BDNF**

Sehubungan dengan kognitif biologi yang mendasari seluler dan molekuler berfungsi, beberapa studi mendukung kesimpulan bahwa BDNF memainkan peran kunci dalam proses sinaptik plastisitas dan pembelajaran. Peningkatan ekspresi BDNF dapat memiliki efek positif pada memori. *Brain -Derived Neurotropic Factor* (BDNF) merupakan anggota dari neurotrophin yang terlibat dalam pertumbuhan, diferensiasi, pematangan dan kelangsungan hidup neuron dewasa (Laere et al., 2018). Neuron matang atau dewasa mengatur aspek plastisitas sinaptik perkembangan otak dengan demikian terlibat dalam fungsi kognitif. *Brain - Derived Neurotrophic Factor (BDNF)* adalah yang paling banyak didistribusikan neurotrophin di otak, dan telah dikaitkan dengan beberapa gangguan kejiwaan yang menunjukkan bahwa skizofrenia adalah gangguan halus perkembangan otak dan plastisitas. Peran BDNF dalam perkembangan

saraf, peraturan sinaps, dan plastisitas sinaptik, telah dikaitkan sebagai calon untuk menjelaskan bagian dari patogenesis penyakit ini. Perubahan dalam faktor neurotropik seperti BDNF dan tingkat gen dapat berkontribusi untuk perkembangan perubahan otak, *disconnectivity sinaptik*, dan kegagalan dalam neuroplastisitas, dan menjelaskan setidaknya sebagian morfologi dan neurokimia serta kelainan yang ditemukan pada otak pasien dengan skizofrenia. BDNF dapat berperan dalam patogenesis skizofrenia, tetapi juga mengkaji bukti yang menunjukkan bahwa berperan dalam patofisiologi defisit kognitif, yang dapat dianggap gejala inti dari penyakit skizofrenia.

Dalam sebuah studi oleh de Azua *et.al* pada tahun 2013 pada psikosis pasien, ada hubungan positif antara BDNF dan lima domain kognitif (kemampuan belajar, segera dan tertunda memori, berpikir abstrak dan kecepatan pemrosesan) setelah 6 bulan dipantau. Hubungan bertahan setelah mengontrol obat yang diresepkan, penggunaan narkoba, *intelligence quotient (IQ)*, dan gejala negatif. Pada kelompok kontrol yang sehat, tingkat BDNF tidak terkait dengan hasil tes kognitif. Carlino *t.al* pada tahun 2011 berhipotesis bahwa data yang didapat tentang serum BDNF dalam kaitannya dengan kognisi pada skizofrenia dan kontrol subyek mungkin disebabkan karena regulasi diferensial BDNF prekursor pro - BDNF dan produk proteolitik dewasa dan dikurangi BDNF. Hasilnya menunjukkan bahwa kekurangan pro - BDNF pengolahan mungkin

mekanisme biologis yang mungkin mendasari skizofrenia dengan gangguan kognitif.