

TESIS

**PENGARUH REMEDIASI KOGNITIF *NON-COMPUTERIZED*
TERHADAP PERBAIKAN FUNGSI KOGNITIF DAN KADAR *BRAIN-
DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR* SERUM PASIEN SKIZOFRENIA
YANG MENDAPATKAN TERAPI RISPERIDON**

Disusun dan Diajukan Oleh

SRI WATI ASTUTI AR

C065181003



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

2023

**PENGARUH REMEDIASI KOGNITIF *NON-COMPUTERIZED*
TERHADAP PERBAIKAN FUNGSI KOGNITIF DAN KADAR *BRAIN-
DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR* SERUM PASIEN SKIZOFRENIA
YANG MENDAPATKAN TERAPI RISPERIDON**

KARYA AKHIR

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis

**Program Studi
Ilmu Kedokteran Jiwa**

Disusun dan Diajukan oleh :

SRI WATI ASTUTI AR

Kepada

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

LEMBAR PENGESAHAN

**PENGARUH REMEDIASI KOGNITIF *NON-COMPUTERIZED* TERHADAP
PERBAIKAN FUNGSI KOGNITIF DAN KADAR *BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC
FACTOR* SERUM PASIEN SKIZOFRENIA YANG MENDAPATKAN RISPERIDONE**

*Non-Computerized Cognitive Remediation on Improvement of Cognitive Function and
Brain-Derived Neurotrophic Factor Serum Levels in Patients with Schizophrenia Receiving
Risperidone Therapy*

Disusun dan diajukan oleh:

SRI WATI ASTUTI AR

C065181003

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. Erynn Limoa, Sp.KJ, Ph.D
NIP. 19771117 200912 2 002

Pembimbing Pendamping

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

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 : Sri Wati Astuti AR
NIM : C065181003
Program Studi : Spesialis Kedokteran Jiwa

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis yang saya susun yang berjudul "**Pengaruh Remediasi Kognitif *Non-Computerized* Terhadap Perbaikan Fungsi Kognitif Dan Kadar *Brain-Derived Neurotrophic Factor* Serum Pasien Skizofrenia Yang Mendapatkan Terapi Risperidon**" 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, 11 Januari 2023

Yang Menyatakan,



Sri Wati Astuti AR

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kita panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Kuasa atas limpahan berkah dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “Pengaruh Remediasi Kognitif *Non-Computerized* Terhadap Perbaikan Fungsi Kognitif dan Kadar *Brain-Derived Neurotrophic Factor* Serum Pasien Skizofrenia yang Mendapatkan Terapi Risperidon” sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kedokteran Jiwa.

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

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

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

kepada penulis selama mengikuti program pendidikan.

4. Ketua Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sekaligus sebagai Anggota Komisi Penasihat dalam penyusunan tesis ini **Dr. dr. Sonny T Lisal, Sp.KJ** dan Sekertaris Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, **dr. A. Suheyra Syauki, M.Kes, Sp.KJ** atas arahan dan bimbingannya selama proses pendidikan.
5. Ketua Program Studi Spesialis Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, **Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ** atas arahan, perhatian dan bimbingannya selama proses pendidikan.
6. Sekertaris Program Studi Spesialis Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sekaligus sebagai Penasihat Akademik penulis, dan Ketua Komisi Penasihat dalam penyusunan tesis ini **dr. Erlyn Limoa, Sp.KJ, Ph.D** atas arahan, perhatian, bimbingan dan motivasinya yang tak kenal lelah selama proses pendidikan dan penyusunan tesis ini.
7. **Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.K.M** sebagai Pembimbing Metodologi Penelitian serta dr. Rinvil Renaldi, M.Kes, sp.KJ (K) dan Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc sebagai Penguji yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga tanpa kenal lelah memberikan bimbingan kepada penulis dalam proses penyusunan tesis ini.
8. 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, nasihat dan dukungan yang diberikan selama masih hidup.
9. Seluruh supervisor, staf dosen dan staf administrasi Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan, bantuan dan motivasi kepada penulis selama pendidikan. Terkhusus **dr.Mayamariska Sanusi, Sp.KJ** dan **Riyadi, S.Psi, M.M.Psikolog** beserta staff Ruang Rehabilitasi Sosial RSKD Dadi atas dukungannya mulai awal hingga akhir penelitian.
10. Kedua orang tua penulis Ayahanda **H. Amir Syam, S.Pd**, Ibunda **Hj. St. Rahmah Salam, S.Pd** atas kasih sayang, dukungan, dan doa yang senantiasa diberikan sehingga bisa melewati masa pendidikan ini. Kepada suami tercinta **Bagus Dibyo Sumantri** atas kasih sayang, pendampingan, doa dan motivasi yang diberikan. Kepada anak terkasih **Nimas Ayu Almira Nadin Sumantri, Nimas Ayu Maharani Indira Malika Sumantri** dan **Nimas Ayu Sri Pawenang Gusti Alisha Sumantri** yang selalu menjadi penyemangat penulis. Kepada saudara-saudara tercinta **M. Abdi Gunawan, ST** dan **Ikhwanul Khair, ST** beserta seluruh keluarga besar “Salam Family” yang senantiasa memberikan dukungan dan doa selama penulis menjalani pendidikan.
11. Teman-teman terdekat **dr.Fritz Edward Gonzalves, dr.Mikail Sri**

Pabilang, Sp.KJ, dr.Ilma Khaerina A.B, dan dr.Rohmatyah Suaib yang bersama-sama selama pendidikan, dalam keadaan suka maupun duka dengan rasa persaudaran, saling membantu dan saling memberikan semangat selama masa pendidikan.

12. Seluruh responden penelitian yang telah turut dalam penelitian ini .
13. Pihak Etik FK-UNHAS terkhusus **Ibu Ayu**, pihak RSUP UNHAS terkhusus **dr. Aslim Taslim, Sp.Onk. Rad, M.Kes, Bapak Syafri S,** dan **Herdiansyah, A.Md.AK**, pihak RSKD Dadi Prov. Sulawesi Selatan terkhusus Direktur RSKD Dadi, Kepala Ruangan Bangsal Nyiur, Sawit dan Kenari serta Residen atas bantuannya selama masa penelitian.
14. Teman-teman Residen Psikiatri yang telah memberikan dukungan dan bantuan selama masa pendidikan.
15. Pihak-pihak 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, kritik serta saran yang membangun sangat diharapkan demi perbaikan lebih lanjut.

Makassar, 11 Januari 2023

Sri Wati Astuti AR

BIODATA PENULIS

- Nama Lengkap : dr. Sri Wati Astuti AR
- Tempat, tanggal lahir : Makassar, 11 November 1983
- Jenis Kelamin : Perempuan
- NIK : 7309015111830006
- NIP : 19831111 2010 01 2 032
- Status Pernikahan : Menikah
- Agama : Islam
- Hobi : *Membaca Novel Fiksi*
- Alamat : Mutiara Mandai Indah blok B, no. 8,
Kecamatan Mandai, Kabupaten Maros, Sulawesi Selatan.
- No. HP : 082396232388
- Email : dr.tuty.diby@gmail.com

Riwayat Pendidikan

- SD Inpres 10/73 Patangkai Kec. Lappariaja – Bone (1989 - 1995)
- SLTP Negeri 1 Lappariaja – Bone (1995 - 1998)
- SMK Telkom Sandhy Putra 2 – Makassar (1998 - 2001)
- Fakultas Kedokteran Unhas Makassar (2002 - 2009)
- Program Pendidikan Dokter Spesialis I (Juli 2018 - sekarang)
Prodi Psikiatri, FK UNHAS

Riwayat Pekerjaan

- Dokter Umum Mitra, Klinik Anindhita Polres Maros (2010 - 2018)
- PNS - Dokter Umum, Dinas Kesehatan Kabupaten Maros (2010–
2018)
- Dokter Umum, Klinik Goa Ria (2016 – 2018)

Makalah pada Seminar / Konferensi Ilmiah Nasional

- Hubungan Profil Temperamen Dan Depresi Terhadap Adiksi Internet Pada Siswa Sekolah Menengah Atas Di Makassar (Juara 2 Presentasi Oral pada Pertemuan Ilmiah Tahunan VI PDSKJI Sumatera Utara, Medan, 12 – 14 Agustus 2021).
- Korelasi Kualitas Hidup Caregiver Pasien Skizofrenia Terhadap Gejala Psikotik Pasien Skizofrenia Di Puskesmas Bantimurung Kabupaten Maros. (Pertemuan Ilmiah Tahunan VII PDSKJI Sumatera Utara, Medan, 05 – 07 Agustus 2022).

ABSTRAK

Judul Pengaruh Remediasi Kognitif *Non-Computerized* Terhadap Perbaikan Fungsi Kognitif Dan Kadar *Brain-Derived Neurotrophic Factor* Serum Pasien Skizofrenia Yang Mendapatkan Terapi Risperidon (dibimbing oleh Erlin Limoa, Sonny T. Lisal, dan Andi Alfian Zainuddin)

Latar Belakang Skizofrenia merupakan gangguan jiwa yang memiliki dampak yang cukup besar pada individu, keluarga dan masyarakat. Gangguan neurokognitif pada pasien skizofrenia telah terbukti secara konsisten berkaitan dengan berbagai aspek penting. Upaya saat ini sedang diperluas untuk penanganan yang dapat berfungsi sebagai "pengobatan bersama" untuk memperbaiki neurokognisi dari aspek neurobiologi dan neuroplastisitas, selain pemberian obat antipsikotik. Remediasi kognitif *non-computerized* sebagai penambahan terapi pada pasien yang diberikan Risperidon adalah intervensi berbasis pelatihan perilaku yang bertujuan untuk meningkatkan proses kognitif dan dikaitkan dengan peningkatan kadar *Brain Derived Neurotrophic Factor* yang telah diteliti sebagai penanda kognitif pasien Skizofrenia.

Tujuan Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh remediasi kognitif *non-computerized* terhadap perbaikan fungsi kognitif dan peningkatan kadar *Brain-Derived Neurotrophic Factor* serum pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi risperidon

Metode Penelitian eksperimental dengan mengukur pra dan post test dengan pemilihan kelompok acak. Jumlah subjek 36 yang dibagi kedalam kelompok perlakuan 18 subjek yang mendapatkan terapi Risperidon 4-6 mg/hari ditambah remediasi kognitif *non-computerized* selama 6 minggu (12 sesi) dan kelompok kontrol 18 subjek yang hanya mendapat terapi Risperidone 4-6 mg/hari. Untuk menilai fungsi kognitif digunakan skala SCORSVI dan dilakukan pengukuran kadar BDNF serum. Dilakukan uji Repeated Annova, uji Friedman, analisis post-hoc Wilcoxon, uji Wilcoxon, mann-withney dan uji korelasi spearman untuk melihat kebermaknaan.

Hasil Terdapat peningkatan bermakna pada SCORSVI kelompok perlakuan $p < 0.001$ sedangkan pada kelompok kontrol tidak bermakna $p > 0.96$ ($p > 0.05$). Peningkatan bermakna kadar BDNF Serum kelompok perlakuan $p < 0.001$ dan penurunan kadar BDNF Plasma pada kelompok kontrol $p > 0.442$ ($p > 0.05$). Perbandingan perubahan SCORSVI kedua kelompok tampak bermakna pada kedua kelompok $p < 0.001$, perbandingan perubahan kadar BDNF Serum bermakna pada kedua kelompok $p > 0.002$ ($p < 0.05$). Korelasi perubahan SCORSVI dan kadar BDNF serum bermakna $p > 0.005$ ($p < 0.05$).

Kesimpulan Penambahan remediasi kognitif *non-computerized* pada terapi standar Risperidon 4-6 mg/hari menghasilkan adanya kecenderungan perbaikan fungsi kognitif dan peningkatan BDNF serum pasien skizofrenia. Terdapat hubungan positif yang kuat antara fungsi kognitif dan kadar BDNF serum.

Kata Kunci Skizofrenia, Risperidon, Remediasi kognitif *non-computerized*, Fungsi Kognitif, BDNF serum

ABSTRACT

Title : Effects of Non-Computerized Cognitive Remediation on Improvement of Cognitive Function and Brain-Derived Neurotrophic Factor Serum Levels in Schizophrenic Patients Receiving Risperidone Therapy (supervised by Erlyn Limoa, Sonny T. Lisal, and Andi Alfian Zainuddin)

Background Schizophrenia is a mental disorder that has a significant impact on individuals, families and society. Neurocognitive disorders in schizophrenic patients have been shown to be consistently associated with various important aspects. Efforts are currently being expanded on treatments that can function as "co-administration" to improve neurocognition from a neurobiological and neuroplasticity perspective, in addition to administering antipsychotic drugs. Non-computerized cognitive remediation as an addition to therapy in patients given Risperidone is a behavioral training-based intervention that aims to improve cognitive processes and is associated with increased levels of Brain Derived Neurotrophic Factor which has been studied as a cognitive marker in schizophrenic patients.

Objective To determine the effect of non-computerized cognitive remediation on improving cognitive function and increasing levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor serum in schizophrenic patients receiving risperidone therapy.

Methods Experimental research by measuring pre and post test with random group selection. A total of 36 subjects were divided into a treatment group of 18 subjects who received Risperidone therapy 4-6 mg/day plus non-computerized cognitive remediation for 6 weeks (12 sessions) and a control group of 18 subjects who only received Risperidone therapy 4-6 mg/day. To assess cognitive function, the SCORSVI scale was used and serum BDNF levels were measured. Repeated Anova test, Friedman test, Wilcoxon post-hoc analysis, Wilcoxon test, Mann-Whitney and Spearman correlation test were performed to see the significance.

Results There was a significant increase in the SCORSVI treatment group $p < 0.001$ while in the control group it was not significant $p = 0.96$ ($p > 0.05$). Significant increase in Serum BDNF levels in the treatment group $p < 0.001$ and decreased Plasma BDNF levels in the control group $p = 0.442$ ($p > 0.05$). Comparison of changes in SCORSVI of the two groups was significant in both groups $p < 0.001$, comparison of changes in Serum BDNF levels was significant in both groups $p = 0.002$ ($p < 0.05$). Correlation of changes in SCORSVI and serum BDNF levels was significant $p = 0.005$ ($p < 0.05$).

Conclusion The addition of non-computerized cognitive remediation to standard therapy with risperidone 4-6 mg/day resulted in a tendency to improve cognitive function and increase serum BDNF in schizophrenic patients. There is a strong positive relationship between cognitive function and serum BDNF levels.

Keywords Schizophrenia, Risperidone, Non-computerized cognitive remediation, Cognitive Function, Serum BDNF

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR.....	iii
KATA PENGANTAR	iv
BIODATA PENULIS	viii
ABSTRAK.....	x
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR BAGAN	xvi
DAFTAR GRAFIK.....	xvii
DAFTAR TABEL.....	xviii
DAFTAR LAMPIRAN	xix
DAFTAR SINGKATAN.....	xx
BAB I 1	
PENDAHULUAN	1
1.1 LATAR BELAKANG	1
1.2 Rumusan Masalah	7
1.3 Tujuan Penelitian.....	7
1.3.1 Tujuan Umum	7
1.3.2 Tujuan Khusus.....	7
1.4 Hipotesis Penelitian.....	9
1.5 Manfaat Penelitian.....	9
1.5.1 Manfaat Praktis	9
1.5.2 Manfaat Teoritis.....	9
1.5.3 Manfaat Metodologik	10
BAB II 11	
TINJAUAN PUSTAKA	11
2.1 Skizofrenia.....	11
2.1.1 Defenisi.....	11
2.1.2 Fungsi Kognitif pada Skizofrenia	12
2.1.3 Neurobiologi Skizofrenia	13
2.1.3.1. Hipotesis Dopaminergik.....	13

2.1.3.2. Hipotesis Glutamatergik	17
2.1.3.3. Hipotesis Serotonergik	19
2.1.3.4 Hipotesis GABAergic	20
2.1.3.5. Hipotesis Kolinergik.....	21
2.1.4 Neuroplastisitas Skizofrenia	23
2.1.4.1 Abnormalitas Neurodevelopmental	23
2.1.4.2 Perubahan Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) pada otak pasien skizofrenia.....	25
2.2 Diagnosis Skizofrenia	26
2.3. Penatalaksanaan Farmakologi Skizofrenia	31
2.3.1. Farmakoterapi Risperidon.....	33
2.3.1.1 Farmakokinetik Risperidon	33
2.3.1.2 Farmakodinamika Risperidon	34
2.3.1.3 Dosis dan Interaksi Risperidon Pada Skizofrenia	36
2.3.1.4 Perubahan BDNF pada pasien skizofrenia yang diterapi Risperidon.....	36
2.4 Tinjauan Umum Remediasi kognitif	40
2.4.1 Metode Remediasi kognitif	42
2.5 Skala Schizophrenia Cognition Rating Scale versi Indonesia (SCORSVI) 46	
BAB III.....	49
KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP	49
3.1 Kerangka Teori	49
3.2 Kerangka Konsep.....	50
BAB IV	51
METODE PENELITIAN	51
4.1 Desain Penelitian.....	51
4.2 Waktu dan Tempat Penelitian.....	51
4.2.1 Waktu Penelitian	51
4.2.2 Tempat Penelitian	51
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	52
4.3.1 Populasi Penelitian	52
4.3.2 Sampel Penelitian	52
4.3.3 Perkiraan Besar Sampel	52

4.3.4	Cara Pengambilan Sampel	53
4.4	Jenis Data Dan Instrumen Penelitian	54
4.4.1	Jenis Data	54
4.4.2	Instrumen Penelitian	54
4.5	Manajemen Penelitian	55
4.5.1	Pengumpulan Data	55
4.5.1.1	Alokasi Subjek.....	55
4.5.1.2	Cara Kerja.....	55
4.5.2	Teknik Pengolahan Data.....	59
4.5.3	Penyajian Data	60
4.6	Etik Penelitian	60
4.7	Identifikasi dan Klasifikasi Variabel.....	61
4.8	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	61
4.8.1	Definisi Operasional.....	61
4.8.2	Kriteria Objektif	64
4.9	Alur Penelitian.....	65
BAB V		
HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN		
5.1	Hasil Penelitian	66
5.2	Pembahasan	78
5.2.1.	Pengaruh remediasi kognitif <i>non-computerized</i> terhadap gejala kognitif pada pasien skizofrenia yang diberi terapi risperidon	81
5.2.2.	Pengaruh remediasi kognitif <i>non-computerized</i> sebagai terapi tambahan terhadap kadar BDNF serum pada pasien skizofrenia yang diberi terapi risperidon.....	85
BAB VI		
KESIMPULAN DAN SARAN.....		
6.1	Kesimpulan	90
6.2	Saran.....	91
DAFTAR PUSTAKA.....		
LAMPIRAN.....		

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Lima jalur dopamin di otak	16
Gambar 2 Jalur Mesokortikal ke Dorsolateral Prefrontal Korteks	17

DAFTAR BAGAN

Bagan 1 Kerangka Teori	49
Bagan 2 Kerangka Konsep	50
Bagan 3 Alur Penelitian	65

DAFTAR GRAFIK

Grafik 5.1 Perubahan SCORSVI kelompok perlakuan	69
Grafik 5.2 Perubahan SCORSVI kelompok kontrol	70
Grafik 5.3 Perubahan kadar BDNF serum kelompok perlakuan	73
Grafik 5.4 Perubahan kadar BDNF serum kelompok kontrol.....	73
Grafik 5.5 Perbandingan perubahan Skor SCORSVI kelompok perlakuan dan kontrol	75
Grafik 5.6 Perbandingan perubahan kadar BDNF serum kelompok perlakuan dan kontrol.....	76

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1	Karakteristik demografis subjek penelitian	66
Tabel 5.2	Analisa perubahan SCORSVI kelompok perlakuan.....	68
Tabel 5.3.	Analisa perubahan SCORSVI kelompok kontrol.....	68
Tabel 5.4a.	Analisa <i>post-hoc</i> perubahan SCORSVI kelompok perlakuan minggu ke 2.....	70
Tabel 5.4b.	Analisa <i>post-hoc</i> perubahan SCORSVI kelompok perlakuan minggu ke 4.....	70
Tabel 5.4c.	Analisa <i>post-hoc</i> perubahan SCORSVI kelompok perlakuan minggu ke 6.....	71
Tabel 5.5	Analisa perubahan kadar BDNF serum kelompok perlakuan dan kontrol.....	72
Tabel 5.6	Analisa perbandingan perubahan SCORSVI pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.....	74
Tabel 5.7	Analisa perbandingan perubahan kadar BDNF serum pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.....	76
Tabel 5.8	Analisa korelasi perubahan SCORSVI dan kadar BDNF serum minggu 0-minggu 6.....	77

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Formulir Informed Consent.....	99
Lampiran 2 <i>Scizophrenia Cognition Rating Scale</i> Versi Indonesia (SCORSVI).....	100
Lampiran 3 Modul Remediasi Kognitif.....	105
Lampiran 4 Surat Persetujuan Atasan.....	106
Lampiran 5 Rekomendasi Persetujuan Etik.....	107
Lampiran 6 Surat Izin Penelitian RSKD Dadi dan RSUP UNHAS.....	108
Lampiran 7 Pelaksanaan Penelitian.....	110
Lampiran 8 Persiapan Sample.....	112
Lampiran 9 Pengerjaan Sampe.....	113
Lampiran 10 Pembacaan Hasil.....	114

DAFTAR SINGKATAN

WHO	<i>World Health Organization</i>
Riskesmas	Riset Kesehatan Dasar
RI	Republik Indonesia
NMDA	N-methyl-D-aspartate
5-HT	<i>5-hydroxytryptamine</i>
5HT2A	Reseptor Serotonin
GABA	Gamma-aminobutyric Acid
BDNF	<i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>
APG-1	Antipsikotik Generasi pertama
APG-2	Antipsikotik Generasi kedua
DA	Dopamin
D _{1/2}	Reseptor Dopamin
RSKD	Rumah Sakit Khusus Daerah
IQ	<i>Intelectual Quotient</i>
SD	Standar Deviasi
MATRICES	<i>Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia</i>
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
DLPFC	<i>Dorsolateral Prefrontal Cortex</i>
VMPFC	<i>Ventromedial Prefrontal Cortex</i>
VTA	<i>Ventral Tegmental Area</i>
LSD	<i>Lisergat Dietilamida</i>

DRN	Dorsal Raphe Nucleus
ACC	Anterior Cingulate Cortex
nAChR	Reseptor asetilkolin $4\beta 2$ nikotinat
M ₁₋₅	reseptor Muskarinik
DS	<i>Dendritic spines</i>
SV	<i>Synaptic Vesicles</i>
PSD	<i>Postsynaptic Density</i>
LTP	<i>Long Term Potensiation</i>
LTD	<i>Long Term Depression</i>
PANSS	<i>Positive and Negative Syndrom Scale</i>
DSM-V	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition</i>
CYP2D6	Cytochrome P450 2D6
EPS	Ekstra Pyramidal Syndrome
ODS	Orang dengan Skizofrenia
ECT	<i>Electro Convulsive Therapy</i>
COMT	<i>Catechol-O-Methyltransferase</i>
BACS	<i>Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
SCORSVI	<i>Scizophrenia Cognition Rating Scale Versi Indonesia</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Skizofrenia adalah gangguan dengan manifestasi psikotik yang parah dan persisten disertai dengan disfungsi kognitif dan gangguan psikososial, di mana terjadi deteriorisasi pada fungsi pribadi, sosial, dan pekerjaan, sebagai akibat dari persepsi dan pikiran yang tidak biasa, adanya emosi yang terganggu, dan kelainan motorik (Ronald, 2015). Gangguan jiwa yang terjadi pada skizofrenia memiliki dampak yang cukup besar pada individu, keluarga dan masyarakat sekitarnya Sadock, B. James; Sadock, V. Alcott; Ruiz, 2017).

Data dari Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) tahun 2018 menyatakan bahwa sekitar 23 juta jiwa di seluruh dunia menderita gangguan skizofrenia dan menurut data dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas) tahun 2018, prevalensi skizofrenia di Indonesia adalah sebesar 6,7 per 1000 rumah tangga. Data ini meningkat dari data tahun 2013 yang mencatat prevalensi penderita skizofrenia sebesar 1,3 per 1000 rumah tangga. (Kementerian Kesehatan, 2019; WHO, 2017)

Kemajuan yang substansial diharapkan dapat memahami dan mengobati skizofrenia. Hal tersebut akan bergantung pada penemuan mekanisme sistem saraf dari gejala-gejala atau gangguan yang terjadi, salah satunya adalah mekanisme terjadinya psikosis dan disfungsi

kognitif. Pemahaman tersebut diperlukan untuk mengembangkan farmakoterapi dan nonfarmakoterapi baru, dan untuk lebih memahami skizofrenia dari aspek neurobiologis. Untuk saat ini, belum ada mekanisme saraf yang pasti dalam terjadinya gangguan yang terjadi pada Skizofrenia. (Sadock, B. James; Sadock, V. Alcott; Ruiz, 2017)

Sejak pertama kali diusulkan sebagai “*dementia praecox*”, disfungsi kognitif yang terjadi pada pasien skizofrenia telah mendapat perhatian dan telah banyak diteliti (Sadock, B. James; Sadock, V. Alcott; Ruiz, 2017). Pada tahun 1970an, Gallhofer mengusulkan gangguan kognitif sebagai gejala ketiga skizofrenia, setelah gejala positif dan gejala negatif (Wu et al., 2022). Literatur tentang gangguan neurokognitif pada pasien skizofrenia menemukan bahwa disfungsi kognitif tidak berkorelasi kuat dengan gejala psikotik pada pasien skizofrenia, tetapi telah terbukti secara konsisten berkaitan dengan berbagai aspek penting lainnya, yaitu fungsi sosial, gangguan fungsional, pengangguran, kualitas hidup, pencegahan relaps, status medis, dan biaya ekonomi. Gangguan neurokognitif ini juga dapat memprediksi status fungsional bertahun-tahun kemudian. (Sadock, B. James; Sadock, V. Alcott; Ruiz, 2017)

Gangguan kognitif yang terjadi pada pasien skizofrenia dikaitkan dengan hipotesis neurobiologi dan neuroplastisitas (R. Nieto et al., 2013; Sadock, B. James; Sadock, V. Alcott; Ruiz, 2017; Stahl, 2013; Wu et al., 2022). Dari aspek neurobiologi, gangguan kognitif yang terjadi melibatkan beberapa neurotransmitter di otak, diantaranya adalah dopamin di jalur

mesokortikal, Glutamat (subtipe NMDA), Serotonin (5HT2A), GABA dan Kolinergik, sedangkan perubahan neuroplastisitas yang terjadi dikaitkan dengan abnormalitas neurodevelopmental dan adanya perubahan pada *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) (Sadock, B. James; Sadock, V. Alcott; Ruiz, 2017; Stahl, 2013; Wu et al., 2022).

Pemberian antipsikotik atipikal yang juga dinamakan antipsikotik generasi kedua (APG-2) pada pasien skizofrenia saat ini, diharapkan dapat memperbaiki disfungsi kognitif karena obat atipikal bekerja di jalur mesokortikal yang lebih banyak memblokir reseptor serotonin (5HT2A) dibandingkan dengan reseptor dopamin (D2), berbeda dengan antipsikotik generasi pertama (APG-1), yang hanya bekerja pada jalur mesokortikal yang secara kuat memblokir reseptor D2. (Stahl, 2013). Risperidon mencakup hampir setengah dari semua antipsikotik atipikal yang diresepkan berdasarkan laporan terbaru. Pemilihan APG-2 seperti Risperidon didasarkan pada kemampuan obat ini untuk memperbaiki gejala positif, gejala negatif, fungsi kognitif dan efek samping neuroleptik yang lebih rendah dibandingkan dengan obat antipsikotik generasi pertama (APG-1). (Azmanova et al., 2018; Kusumawardhani A.A.A.A, Dharmono S, 2011; Stępnicki et al., 2018)

Hanya saja tampaknya bahwa APG-2 tersebut hanya memberikan manfaat minimal untuk gangguan kognitif pasien skizofrenia. Upaya saat ini sedang diperluas untuk menemukan penanganan baru yang dapat berfungsi sebagai "pengobatan bersama" untuk memperbaiki neurokognisi

dari aspek neurobiologi dan neuroplastisitas. (Sadock, B. James; Sadock, V. Alcott; Ruiz, 2017).

Neuroplastisitas sel neuron merupakan target dasar pemulihan fungsional sel neuron dalam berbagai kondisi klinis, termasuk untuk gangguan neuropsikiatri seperti skizofrenia. Disfungsi kognitif pada pasien skizofrenia dapat dikurangi dengan merancang terapi fungsi kognitif untuk memperbaiki struktur otak dan integritas fungsional melalui neuroplastisitas (Sadock, B. James; Sadock, V. Alcott; Ruiz, 2017). Perbaikan klinis yang timbul menunjukkan adanya perubahan baik di tingkat selular maupun diantara konektivitas fungsional dari jaringan neuron di otak (Ramsay et al., 2017).

Beberapa penelitian terbatas telah menyarankan bahwa program remediasi kognitif mungkin memiliki efek menguntungkan yang sederhana sebagai terapi tambahan pada neurokognisi pasien skizofrenia yang diberi obat antipsikotik. (Sadock, B. James; Sadock, V. Alcott; Ruiz, 2017) Penelitian lain yang telah dilakukan juga menunjukkan bahwa terdapat peranan gen yang bertugas untuk memodulasi dopamin terhadap respons remediasi kognitif, sehingga dengan adanya interaksi antara gen COMT yang mengalami polimorfisme dan antipsikotik dapat menyebabkan perubahan pada transmisi dopamin di otak, perubahan pada sintesis faktor neurotropik seperti BDNF dan mempengaruhi aktivitas area prefrontal korteks. (Bosia et al., 2014; Di Carlo et al., 2019)

Terapi remediasi kognitif untuk skizofrenia sebagaimana

didefinisikan di *Workshop Cognitive Remediation Experts* (Florence, Italia, April 2010) adalah intervensi berbasis pelatihan perilaku yang bertujuan untuk meningkatkan proses kognitif (perhatian, memori, fungsi eksekutif, kognisi sosial atau metakognisi) dengan berfokus pada durasi dan generalisasi. (Krupnick, 2012). Terdapat beberapa pendekatan teknik remediasi kognitif, dimana masing-masing teknik menekankan aktivitas, intensitas intervensi dan model terapeutik yang berbeda. Target remediasi kognitif meliputi memori verbal, kemampuan memecahkan masalah, fungsi eksekutif, atensi, persepsi sosial dan kinerja. Strategi latihan cukup bervariasi, yakni dengan menggunakan program komputer (*computerized*) dan latihan tanpa menggunakan komputer (*non-computerized*) antara lain dengan latihan yang menggunakan produk edukasi komersial, latihan dengan menggunakan kertas dan pensil untuk mengerjakan test neurokognitif, diskusi kelompok kecil dan latihan kognitif sosial secara naturalistik. (Penads & Catal, 2012; Wykes et al., 2012)

Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan di Rumah Sakit Khusus Daerah Dadi Sulawesi Selatan, diperoleh hasil bahwa pemberian remediasi kognitif *non-computerized* 12 sesi dan obat antipsikotik atipikal atau APG-2 dapat memperbaiki gejala klinis dan disfungsi kognitif pasien skizofrenia lebih baik jika dibandingkan dengan hanya pemberian obat antipsikotik atipikal tanpa disertai remediasi kognitif, hanya saja pada penelitian tersebut tidak difokuskan pada satu jenis antipsikotik atipikal atau APG-2 (Randa Arung, 2017).

Berdasarkan hal tersebut, maka dilakukan penelitian lanjutan untuk menguji keefektifan terapi remediasi kognitif *non-computerized* terhadap gejala kognitif yang diberi antipsikotik risperidon dan dirawat di RSKD Dadi Propinsi Sulawesi Selatan. Terapi remediasi kognitif yang dilakukan menggunakan metode *non-computerized* seperti pada penelitian sebelumnya, karena ketersediaan komputer yang belum memadai dan metode *non-computerized* menggunakan alat yang cukup sederhana (alat tulis, seperti kertas, pulpen, pensil dan spidol) sehingga lebih mudah untuk dilaksanakan.

Pada penelitian ini juga dilakukan pengukuran kadar *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) serum. BDNF merupakan neurotropin (protein) yang bertugas untuk mengatur keberlangsungan hidup dan diferensiasi sel neuron, mengatur maturasi dan stabilisasi selular dan pelepasan neurotransmitter, meningkatkan fungsi sinapsis antar neuron, berperan penting pada neuroplastisitas di otak dan mengatur plastisitas neuron dopaminergik, kolinergik dan serotonergik. Terdapat penelitian yang menyimpulkan bahwa terdapat korelasi antara penurunan serum BDNF dan penurunan volume hipokampal pada pasien skizofrenia. (R. Nieto et al., 2013) Dan pada penelitian lainnya menunjukkan bahwa perubahan BDNF perifer berhubungan dengan perubahan fungsi Susunan Saraf Pusat pada skizofrenia yang berdampak pada kognisi pasien. (R. R. Nieto et al., 2021) Sehingga pada penelitian ini selain dilakukan pengukuran fungsi kognitif juga dilakukan pengukuran

kadar BDNF serum sebagai biomarker kognitif pada pasien skizofrenia yang diberi antipsikotik risperidon, baik yang diberikan remediasi kognitif *non-computerized* maupun yang tidak diberikan remediasi kognitif.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah :

1. Apakah ada pengaruh remediasi kognitif *non-computerized* terhadap perbaikan fungsi kognitif pada pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi risperidon ?
2. Apakah ada pengaruh remediasi kognitif *non-computerized* terhadap peningkatan kadar *Brain-Derived Neurotrophic Factor* serum pada pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi risperidon ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh remediasi kognitif *non-computerized* terhadap perbaikan fungsi kognitif dan peningkatan kadar *Brain-Derived Neurotrophic Factor* serum pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi risperidon.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur Nilai *Schizophrenia Cognition Rating Scale* versi Indonesia (SCORSVI) pada pasien skizofrenia yang memperoleh antipsikotik Risperidon dengan remediasi kognitif *non-computerized* pada awal penelitian (minggu 0), minggu ke 2 (setelah sesi ke 4), minggu ke 4

(setelah sesi ke 8), dan minggu ke 6 (setelah sesi ke 12).

2. Mengukur Nilai *Schizophrenia Cognition Rating Scale* versi Indonesia (SCORSVI) pada pasien skizofrenia yang memperoleh antipsikotik Risperidon tanpa remediasi Kognitif pada awal penelitian (minggu 0), minggu ke-2, minggu ke-4, dan minggu ke-6.
3. Mengukur kadar BDNF serum pada pasien skizofrenia yang memperoleh antipsikotik Risperidon dengan remediasi kognitif *non-computerized* pada awal penelitian (minggu 0) dan minggu ke-6 (sesi ke-12).
4. Mengukur kadar BDNF Serum pada pasien skizofrenia yang memperoleh antipsikotik Risperidon tanpa remediasi kognitif pada awal penelitian dan minggu ke-6.
5. Membandingkan perubahan Nilai *Schizophrenia Cognition Rating Scale* versi Indonesia (SCORSVI) pada pasien skizofrenia yang memperoleh antipsikotik Risperidon dengan pemberian remediasi kognitif *non-computerized* dan pasien skizofrenia yang memperoleh antipsikotik Risperidon tanpa remediasi kognitif.
6. Membandingkan perubahan kadar BDNF serum pada kelompok pasien skizofrenia yang memperoleh antipsikotik Risperidon dengan pemberian remediasi kognitif *non-computerized* dan pasien skizofrenia yang memperoleh antipsikotik Risperidon tanpa remediasi kognitif.
7. Menentukan korelasi perubahan kadar BDNF serum dan SCORVI

pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi antipsikotik risperidon dan terapi remediasi kognitif.

1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis dari penelitian ini adalah ;

- Terdapat perbaikan fungsi kognitif yang lebih tinggi pada pasien skizofrenia yang memperoleh antipsikotik Risperidon dengan remediasi kognitif *non-computerized*, dibanding yang memperoleh antipsikotik Risperidon tanpa remediasi kognitif
- Terdapat peningkatan kadar BDNF serum yang lebih tinggi pada pasien skizofrenia yang memperoleh antipsikotik Risperidon dengan remediasi kognitif *non-computerized*, dibanding yang memperoleh antipsikotik Risperidon tanpa remediasi kognitif

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai bahan acuan untuk penatalaksanaan yang komprehensif dalam memperbaiki disfungsi kognitif pasien skizofrenia yang memperoleh antipsikotik Risperidon.

1.5.2 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah tentang pengaruh remediasi kognitif *non-computerized* terhadap fungsi kognitif dan kadar BDNF serum pasien skizofrenia yang memperoleh antipsikotik Risperidon.

1.5.3 Manfaat Metodologik

Penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar penelitian lebih lanjut di bidang rehabilitasi psikiatri, khususnya rehabilitasi kognitif bagi pasien skizofrenia yang memperoleh antipsikotik Risperidon.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Skizofrenia

2.1.1 Defenisi

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. 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. (Sadock, B. James; Sadock, V. Alcott; Ruiz, 2017; Stahl, 2013)

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 (Sadock, B. James; Sadock, V. Alcott; Ruiz, 2017; Stahl, 2013)

2.1.2 Fungsi Kognitif pada Skizofrenia

Gangguan kognitif yang dialami pasien skizofrenia merupakan gejala inti dari skizofrenia. Defisit kognitif dalam derajat sedang hingga parah di beberapa domain, termasuk domain atensi, memori kerja, pembelajaran dan memori verbal, serta fungsi eksekutif. Penelitian telah menunjukkan bahwa individu yang didiagnosis dengan skizofrenia mengalami penurunan kognitif dari periode premorbid ke periode post onset. Defisit kognitif pada orang dewasa yang didiagnosis dengan skizofrenia tampak jelas, dengan meta-analisis melaporkan defisit IQ 14 poin (SD = 0,90) pada pasien skizofrenia episode pertama dan defisit IQ

15 hingga 21 poin (SD = 1,0– 1.5) pada pasien skizofrenia kronis (Bowie & Harvey, 2006; Zanelli et al., 2019).

Domain yang paling konsisten disebut sebagai gangguan parah pada skizofrenia adalah memori verbal, fungsi eksekutif, perhatian atau kewaspadaan, kelancaran verbal, dan kecepatan motorik. Defisit dalam kognisi sosial juga tampak parah. Pendapat sekelompok ahli subkomisi Neurokognisi *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia* (MATRICS) mengatakan bahwa domain terpenting dari defisit neurokognitif pada skizofrenia adalah atensi (perhatian)/kewaspadaan, memori kerja, pembelajaran verbal dan memori, pembelajaran visual dan memori, penalaran dan pemecahan masalah, kecepatan pemrosesan, dan kognisi sosial. Domain-domain ini dipilih karena dipandang secara substansial terganggu, dapat dipisahkan satu sama lain, dan telah menunjukkan hubungan dengan hasil fungsional. (Sadock, B. James; Sadock, V. Alcott; Ruiz, 2017)

2.1.3 Neurobiologi Skizofrenia

2.1.3.1. Hipotesis Dopaminergik

Selama 50 tahun terakhir, neurotransmitter yang terkait dengan psikosis adalah Dopamin (DA), khususnya hiperaktivitas DA pada reseptor D₂ DA di jalur mesolimbik. Hipotesis DA dari psikosis disebut masuk akal karena pelepasan DA oleh amfetamin menyebabkan psikosis paranoid mirip dengan psikosis pada skizofrenia, dan obat-obatan yang memblokir

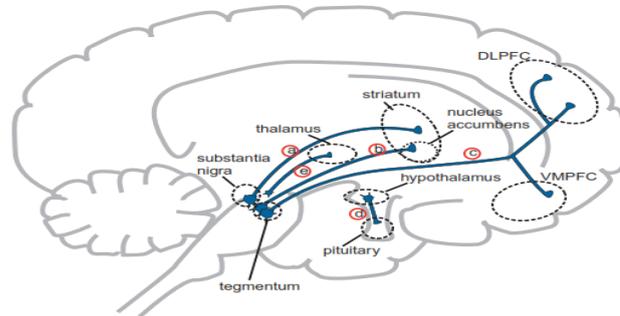
reseptor DA D₂ telah menjadi andalan pengobatan untuk semua bentuk psikosis selama 50 tahun. Selanjutnya, teori DA ini telah membuktikan demikian kuat bahwa beberapa mungkin masih menganggap (salah) bahwa semua gejala positif psikosis disebabkan oleh DA di jalur mesolimbik dan semua perawatan karena itu harus memblokir reseptor DA D₂ di jalur ini. Namun, ternyata psikosis melibatkan lebih banyak daripada hanya DA mesolimbik, dan lebih banyak lagi pengobatan psikosis daripada antagonis D₂. (Stahl, 2013)

Beberapa pasien skizofrenia juga memiliki tingkat metabolit dopamin yang normal dalam cairan atau serum serebrospinal. Kontradiksi dan temuan baru dari studi PET mengusulkan bahwa skizofrenia melibatkan berkurangnya transmisi frontal dan peningkatan neurotransmisi dopaminergik striatal. Selain itu, mereka terkait gejala positif penyakit dengan dopamine D₂ reseptor striatal overactivation dihasilkan dari hiperaktif proyeksi dopamin mesolimbic sementara gejala negatif dan kognitif merupakan hasil dari hypostimulasi prefrontal cortex dopamin D₁ reseptor karena berkurangnya proyeksi dopamin mesocortical (Patel et al., 2014; Stępnicki et al., 2018; Zamanpoor, 2020; Zanelli et al., 2019).

Seperti disebutkan di atas, reseptor dopamin D₂ adalah target obat untuk semua obat skizofrenia yang saat ini ada di pasaran. Antipsikotik generasi pertama adalah antagonis reseptor dopamin D₂ sementara obat generasi kedua selain berperan antagonis reseptor Dopamin D₂ juga agonis parsial atau ligan bias dari reseptor ini serta antagonis terhadap

reseptor 5HT. Karena reseptor dopamin memainkan peran kunci dalam koordinasi gerakan, memori dan kognisi, emosi, dan regulasi sekresi prolaktin, blokade D_2 reseptor dapat menyebabkan efek samping yang terkait dengan obat antipsikotik yang jangka panjang. Ini melibatkan gejala ekstrapiramidal seperti parkinsonian yang biasanya dihasilkan dari penerapan antipsikotik generasi pertama dan efek samping metabolik (penambahan berat badan, hiperglikemia, peningkatan risiko diabetes mellitus, dislipidemia dan ginekomastia) terkait dengan antipsikotik generasi kedua (Stahl, 2013; Stępnicki et al., 2018). Blokade berkepanjangan reseptor dopamin juga D_2 mengarah ke downregulation dari D_1 reseptor di korteks prefrontal dan, akibatnya, hasil dalam penurunan yang signifikan dari memori kerja. Dengan demikian, agonis di D_1 reseptor di korteks prefrontal dapat memiliki peran penting dalam memori dan dengan demikian obat yang bekerja di reseptor D_1 mungkin menjadi sasaran pilihan untuk mengobati defisit kognitif pada skizofrenia (Howes & Kapur, 2009; Patel et al., 2014).

Dopamine Pathways and Key Brain Regions

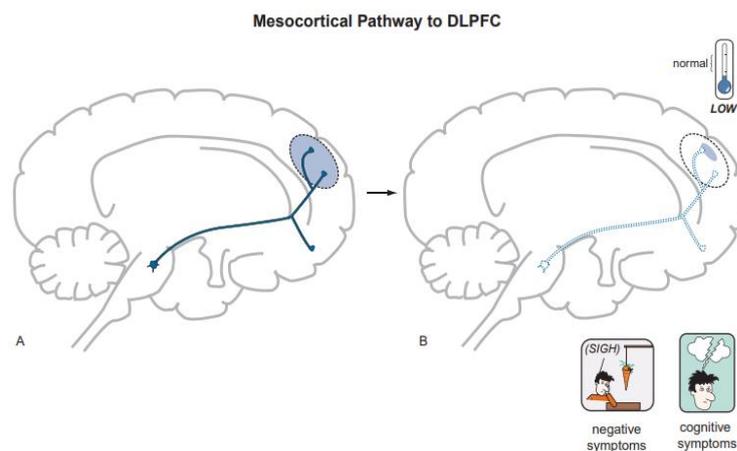


Gambar 1 : Lima jalur dopamin di otak (Stahl, 2013)

Neuroanatomis jalur saraf dopamin di otak dapat menjelaskan gejala skizofrenia serta efek terapeutik dan efek samping obat antipsikotik. (a) Jalur dopamin nigrostriatal, yang menonjol dari substansia nigra ke ganglia basal atau striatum, merupakan bagian dari sistem saraf ekstrapiramidal dan mengontrol fungsi motorik dan gerakan. (b) Jalur dopamin mesolimbik diproyeksikan dari area tegmental ventral otak tengah ke nukleus accumbens, bagian dari sistem limbik otak yang dianggap terlibat dalam banyak perilaku seperti sensasi yang menyenangkan, euforia penyalahgunaan obat yang kuat, serta sebagai delusi dan halusinasi psikosis. (c) Jalur yang terkait dengan jalur dopamin mesolimbik adalah jalur dopamin mesokortikal. Ini juga memproyeksikan dari area tegmental ventral otak tengah tetapi mengirimkan aksornya ke area korteks prefrontal, di mana mereka mungkin memiliki peran dalam memediasi gejala kognitif (dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC) dan gejala afektif (ventromedial prefrontal cortex, VMPFC) skizofrenia. (d) Jalur dopamin keempat yang menarik, jalur dopamin tuberoinfundibular, diproyeksikan dari hipotalamus ke kelenjar hipofisis anterior dan mengontrol sekresi prolaktin. (e) Jalur dopamin kelima muncul dari beberapa situs, termasuk abu-abu periaqueductal, mesencephalon ventral, nukleus hipotalamus, dan nukleus parabrachial lateral, dan memproyeksikan ke thalamus. Fungsinya saat ini belum banyak diketahui

Jalur dopaminergik mesokortikal dikaitkan dengan gangguan fungsi kognitif pada skizofrenia. Jalur ini dimulai dari badan sel di *ventral tegmental area* (VTA) ke area korteks prefrontal. Cabang jalur mesokortikal menuju ke dorsolateral prefrontal korteks dihipotesiskan untuk mengatur fungsi kognisi dan eksekutif, sedangkan cabang jalur lain yaitu menuju ventromedial prefrontal korteks dihipotesiskan untuk mengatur emosi dan afek. Walaupun Peran pasti jalur dopaminergik mesokortikal dalam memediasi gejala skizofrenia masih menjadi bahan perdebatan, namun banyak peneliti percaya bahwa gejala kognitif dan beberapa gejala negatif skizofrenia mungkin disebabkan oleh defisit

aktivitas dopamin dalam proyeksi mesokortikal ke dorsolateral prefrontal korteks, sedangkan gejala negatif skizofrenia dan afektif mungkin disebabkan oleh defisit aktivitas dopamin pada proyeksi mesokortikal ke ventromedial prefrontal korteks (Stahl, 2013)



Gambar 2 Jalur Mesokortikal ke Dorsolateral Prefrontal Korteks (Stahl, 2013).

Jalur dopaminergik mesokortikal utama yang memproyeksikan dari *Ventral Tegmental Area* (VTA) ke prefrontal korteks (A). Proyeksi khusus ke dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC) diyakini terlibat dalam gejala negatif dan kognitif skizofrenia. Dalam kasus ini, ekspresi gejala ini dianggap terkait dengan hipoaktivitas jalur ini (B). Hipoaktivitas neuron dopamin di jalur dopamin mesokortikal secara teoritis memediasi gejala kognitif, negatif, dan afektif skizofrenia

2.1.3.2. Hipotesis Glutamatergik

Teori psikosis glutamat mengusulkan bahwa sub tipe NMDA (N-metil-D-aspartat) dari reseptor glutamat hipofungsional pada sinapsis kritis di korteks prefrontal. Gangguan fungsi glutamat NMDA dapat secara hipotetis karena kelainan perkembangan saraf pada skizofrenia, kelainan neurodegeneratif pada penyakit Alzheimer dan demensia lainnya, dan

tindakan penghambatan reseptor NMDA obat-obatan seperti anestesi disosiatif ketamin dan fensiklidin (PCP).(Stahl, 2013)

Glutamat termasuk dalam neurotransmitter eksitatorik utama dan merupakan neurotransmitter paling umum di otak mamalia. Jalur glutamatergik yang menghubungkan ke korteks, sistem limbik, dan daerah talamus penting dalam skizofrenia. Gangguan pada neurotransmisi glutamatergic dapat mempengaruhi plastisitas sinaptik dan sirkuit mikro kortikal, terutama fungsi reseptor NMDA. Reseptor NMDA milik saluran ion *ligan-gate*, dan penting untuk neurotransmisi eksitasi, eksitotoksisitas dan plastisitas. Antagonis reseptor NMDA, misalnya phencyclidine dan ketamine, dapat menyerupai psikosis dengan gejala yang sama seperti pada skizofrenia. Selain itu, dalam uji terapeutik zat yang meningkatkan pensinyalan reseptor NMDA dilaporkan melemahkan beberapa gejala pada pasien dengan skizofrenia (Coyle, Donald C. Goff, 2001). Selanjutnya, dalam studi postmortem, beberapa gangguan kepadatan reseptor glutamatergic dan komposisi subunit di korteks prefrontal, thalamus, dan lobus temporal ditemukan dan ini adalah daerah otak yang terdistorsi pada tindakan stimulasi kognitif yang dilakukan pada pasien skizofrenia. Keadaan hipofungsi reseptor NMDA dapat menyebabkan perubahan morfologis dan struktural otak yang dapat mengakibatkan perkembangan psikosis termasuk gejala kognitif. Dihipotesiskan bahwa tingkat glutamat lebih rendah seiring bertambahnya usia pada orang sehat, tetapi tidak ditentukan bagaimana

mereka dipengaruhi oleh penyakit kronis (Azmanova et al., 2018; Coyle, Donald C. Goff, 2001; Stępnicki et al., 2018).

Antipsikotik dapat mempengaruhi transmisi glutamat dengan mempengaruhi pelepasan glutamat, dengan interaksi dengan reseptor glutamatergic, atau dengan mengubah kepadatan atau komposisi subunit dari reseptor glutamatergic. Hal ini menunjukkan bahwa antipsikotik berinteraksi dengan dopamin D₂ reseptor meningkatkan fosforilasi NR1 subunit dari reseptor NMDA, sehingga memperkuat aktivasi dan ekspresi gen konsekuensinya. Dalam konteks ini, interaksi dopamin-glutamat terjadi secara intraneuronal dan intrasinaptik. Ada juga laporan bahwa aksi beberapa antipsikotik generasi kedua pada reseptor NMDA mungkin berbeda dari efek antipsikotik generasi pertama pada reseptor ini. Antipsikotik juga mempengaruhi transmisi glutamat dengan bekerja pada reseptor serotonin (Coyle, Donald C. Goff, 2001; Stahl, 2013).

2.1.3.3. Hipotesis Serotonergik

Teori psikosis serotonin menyatakan bahwa hiperaktivitas/ketidakseimbangan aktivitas serotonin (5-hydroxytryptamine, 5HT), khususnya pada reseptor serotonin 5HT_{2A}, dapat menyebabkan psikosis. Gangguan fungsi 5HT, yang mengarah ke gejala positif psikosis, dapat dihipotesiskan karena kelainan perkembangan saraf pada skizofrenia, hingga degenerasi saraf pada Parkinson. (Stahl, 2013).

Hipotesis serotonin skizofrenia berasal dari laporan tentang mekanisme kerja obat halusinogen asam lisergat dietilamida (LSD) dan

hubungannya dengan serotonin. Pertimbangan efek psikotik dari LSD dan efek antipsikotik, misalnya, Risperidon dan clozapine, yang merupakan ligan reseptor dopamin-serotonin, merangsang penelitian tentang hubungan antara neurotransmitter ini sebagai target obat pada skizofrenia (Abi-Dargham, 2007; Eggers, 2013).

Disarankan bahwa kelebihan serotonin dari dorsal raphe nucleus (DRN) akibat stres dapat mengganggu aktivitas neuron kortikal pada skizofrenia. Selain itu, kelebihan beban serotonergik yang berasal dari stres yang berlangsung lama di korteks serebral di skizofrenia, khususnya di anterior cingulate cortex (ACC) dan lobus frontal dorsolateral (DLFL), mungkin menjadi alasan utama dari gangguan psikotik, termasuk gejala kognitif pada pasien. (Eggers, 2013). Antipsikotik yang berkerja sebagai antagonis reseptor serotonin memperbaiki efek samping ekstrapiramidal. Meskipun kurangnya bukti mutlak penyimpangan sinyal serotonin dalam patomekanisme skizofrenia, reseptor serotonin, terutama 5-H₃ dan 5-HT₆, masih merupakan target obat yang menjanjikan untuk penemuan agen antipsikotik multi-reseptor baru yang dapat mengurangi gejala kognitif dan gejala negatif pada pasien. (Azmanova et al., 2018; Eggers, 2013; Stahl, 2013).

2.1.3.4 Hipotesis GABAergic

Gamma-aminobutyric Acid (GABA) merupakan neurotransmitter inhibisi utama di SSP. Peran GABA pada skizofrenia pertama kali diperhatikan oleh Eugene Roberts pada tahun 1972. Pertama kali

disarankan bahwa GABA dapat diterapkan untuk pengobatan skizofrenia karena menghambat pensinyalan dopaminergik, namun bukti terbaru menunjukkan bahwa, dalam beberapa model, GABA dapat memiliki efek buruk pada aktivitas dopamin. Interneuron GABAergic sangat penting untuk penekanan SSP, kunci untuk sinkronisasi dan osilasi aktivitas neuron yang penting untuk persepsi, memori belajar, dan kognisi. Gangguan pensinyalan GABA menyebabkan ketidakseimbangan antara eksitasi dan inhibisi di korteks serebral yang merupakan salah satu faktor kunci dalam patomekanisme skizofrenia. (Azmanova et al., 2018; Tso et al., 2016).

Hipotesis tentang transmisi GABA yang berubah pada skizofrenia didukung oleh bukti post-mortem. Terdapat pengurangan asam glutamat dekarboksilase-67, enzim sintesis GABA di bagian otak yang terkait dengan fungsi kognitif kritis (korteks prefrontal dorsolateral, korteks cingulate anterior (ACC), korteks motorik, korteks visual, dan hipokampus). Penurunan transmisi melalui reseptor neurotrophin TrkB menghasilkan sintesis GABA yang berkurang pada subpopulasi neuron GABA yang mengandung parvalbumin di korteks prefrontal dorsolateral pasien skizofrenia. (Azmanova et al., 2018; Stępnicki et al., 2018; Tso et al., 2016).

2.1.3.5. Hipotesis Kolinergik

Asetilkolin memiliki peran penting dalam fungsi kognitif dan perilaku/psikologis. Studi farmakologis menunjukkan bahwa aktivitas

kolinergik sentral sangat mempengaruhi penyimpanan dan pengambilan informasi dalam memori. Kolin asetiltransferase, penanda fungsi kolinergik, berkorelasi dengan tingkat keparahan gangguan kognitif di korteks parietal pasien skizofrenia. Penghambatan ini meningkatkan konsentrasi asetilkolin sinaptik dan akhirnya meningkatkan dan memperpanjang aksi asetilkolin pada reseptor muskarinik dan nikotinik di membran pascasinaps. (Wu et al., 2022)

Pasien skizofrenia menunjukkan penurunan reseptor asetilkolin $4\beta 2$ nikotinat (nAChR). Namun, tingkat 7 nAChR meningkat pada DLPFC pasien skizofrenia. Selain itu, polimorfisme fungsional dari 7 nAChR telah menunjukkan hubungan genetik di skizofrenia. Reseptor muskarinik, juga disebut reseptor asetilkolin muskarinik metabotropik, memiliki lima subtipe (reseptor M1-M5), yang dikodekan oleh gen CHRM1-5. Studi postmortem menunjukkan tingkat CHRM1 yang lebih rendah di korteks pasien dengan skizofrenia. Hilangnya CHRM1 kortikal dapat diatur oleh miR-107 di skizofrenia. Terlebih lagi, CHRM1 terlibat dalam proses memori, dan blokade CHRM1 hipokampus menunjukkan defisit dalam memori kerja. Bersama-sama, hasil ini menunjukkan bahwa perubahan pada jalur kolinergik dapat berkontribusi pada gangguan homeostasis kolinergik dan memiliki peran kunci dalam patofisiologi skizofrenia, terutama gangguan kognitif. (Wu et al., 2022)

2.1.4 Neuroplastisitas Skizofrenia

Plastisitas sinaptik (juga disebut kekuatan sinaptik) adalah kemampuan neuron untuk memodifikasi kekuatan sinaptik sebagai respons terhadap rangsangan eksternal. Selama proses ini, struktur dan fungsi sinaps sangat dinamis. (Wu et al., 2022)

Secara struktural, plastisitas sinaptik ditandai dengan penyisipan atau retensi reseptor neurotransmitter ke dalam membran postsinaptik. Banyak faktor, termasuk ukuran *dendritic spines* (DS), kumpulan *synaptic vesicles* (SV), area zona aktif, dan *postsynaptic density* (PSD), dapat mempengaruhi plastisitas sinaptik. Secara fungsional, *long-term potentiation* (LTP) dan *long-term depression* (LTD) adalah dua bentuk plastisitas sinaptik. Biasanya ada dua jenis LTP, yaitu, LTP yang bergantung pada reseptor NMDA dan LTP *mossy fibre* (bentuk plastisitas prasinaptik yang bergantung pada cAMP). (Wu et al., 2022)

Menariknya, beberapa bentuk LTP hanya dapat bertahan selama 30-60 menit, tetapi beberapa dapat bertahan sangat lama, dari beberapa jam hingga berhari-hari, bahkan selama berminggu-minggu. Kemungkinan untuk pemeliharaan jangka panjang LTP terlibat dalam remodeling struktural sinaptik, peningkatan ukuran duri, dan pembesaran PSD. Singkatnya, struktur sinaptik, dan dinamika DS sangat penting untuk pemeliharaan plastisitas sinaptik. (Wu et al., 2022)

2.1.4.1 Abnormalitas Neurodevelopmental

Skizofrenia merupakan gangguan yang timbul akibat adanya

gangguan pada proses perkembangan otak. Menurut hipotesis neurodevelopmental, tidak adanya dukungan yang adekuat saat pertumbuhan dan perkembangan jaringan otak selama masa intrauterin dapat menyebabkan terjadinya disorganisasi struktural dan konektivitas antar neuron di otak. (R. Nieto et al., 2013)

Beberapa tahun terakhir, banyak penelitian yang berhasil membuktikan bahwa defisit kognitif pada pasien skizofrenia berawal dari adanya perubahan plastisitas pada otak yang timbul akibat dari abnormalitas neurodevelopmental. Lebih dari 50 tahun lalu, Hebb (1949) mengungkapkan bahwa plastisitas sinaptik yang diduga menyebabkan perubahan dalam efektivitas sinaps, di mana stimulasi yang berulang dan terus-menerus pada sel postsinaptik oleh sel presinaptik dapat meningkatkan kekuatan fungsional dari 24 sinaps yang menghubungkan mereka. Pada uji klinis yang dilakukan, ditemukan bahwa LTP yang bertanggungjawab untuk kemampuan belajar dan memori seseorang. Sejak ditemukannya LTP ini, sejumlah mekanisme lain yang mengindikasikan adanya plastisitas otak terus ditemukan, yang kemudian menunjukkan bahwa terdapat interaksi yang begitu kompleks di antara berbagai jenis plastisitas dalam jaringan neuron otak. (Kaneko, Y., Keshavan, M., 2012 ; Ramsay, et al., 2017).

Pada pasien skizofrenia terjadi perburukan fungsi kognitif disebabkan karena adanya abnormalitas dari konektivitas diantara jaringan neuron di otak. Abnormalitas dari konektivitas jaringan neuron ini

timbul akibat adanya abnormalitas neuroplastisitas neuron, hal ini yang kemudian memainkan peranan penting dalam defisit kognitif pasien skizofrenia. (Randa Arung, 2017)

Plastisitas sinaptik dimediasi oleh perubahan struktural (pemanjangan, kontraksi, dan perubahan bentuk) dari DS. DS adalah tonjolan kecil yang kaya aktin dari poros dendritik berbagai jenis neuron. Sebagian besar sinapsis rangsang ada di DS. Studi postmortem menunjukkan bahwa kepadatan DS berkurang di jaringan otak individu dengan skizofrenia, termasuk neokorteks (terutama di lapisan dalam 3) dan hipokampus, sementara itu mungkin meningkat di dorsal striatum. Selain itu, pengurangan jumlah duri dan penurunan panjang dendrit basilar telah diamati di skizofrenia. Defisit dalam DS dapat berkontribusi pada penurunan plastisitas sinaptik di skizofrenia. (Wu et al., 2022)

2.1.4.2 Perubahan Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) pada otak pasien skizofrenia

Adanya perubahan *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) pada otak pasien skizofrenia menyebabkan perkembangan otak menjadi terganggu, kegagalan mekanisme neuroplastisitas otak dan perubahan morfologikal dan neurokemikal otak lainnya. BDNF merupakan neurotropin yaitu suatu protein yang bertugas untuk mengatur keberlangsungan hidup dan diferensiasi sel neuron, mengatur maturasi dan stabilisasi selular dan pelepasan neurotransmitter, meningkatkan fungsi sinapsis antar neuron, berperan penting pada neuroplastisitas di

otak dan mengatur plastisitas neuron dopaminergik, kolinergik dan serotonergik. Ekspresi BDNF dapat memberikan dampak yang positif dalam pembentukan LTP (Long Term Potentiation) yang berperan dalam fungsi memori. Suatu penelitian polimorfisme pada BDNF Val66met menyebabkan terjadinya perubahan volume otak yang ditandai dengan penurunan volume gray matter pada lobus frontalis dan peningkatan volume pada ventrikel lateralis. Rizos, et. al., 2011 melakukan penelitian yang menyimpulkan bahwa terdapat korelasi antara penurunan serum BDNF dan penurunan volume hipokampal pada pasien skizofrenia. (R. Nieto et al., 2013)

Neuroplastisitas sel neuron inilah yang kemudian menjadi dasar pemulihan fungsional sel neuron dalam berbagai kondisi klinis, tidak hanya untuk penyakit stroke, trauma kapitis, cedera tulang belakang, bahkan dapat digunakan untuk gangguan neuropsikiatri seperti skizofrenia. Defisit kognitif pada pasien skizofrenia dapat dikurangi dengan merencanakan terapi fungsi kognitif untuk memperbaiki struktur otak dan integritas fungsional melalui neuroplastisitas. Perbaikan klinis yang timbul menunjukkan adanya perubahan baik di tingkat selular dan diantara konektivitas fungsional dari jaringan neuron di otak. (Ramsay et al., 2017)

2.2 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 ICD-10 atau PPDGJ-III dikodekan dengan

F20. Adapun kriteria diagnosis 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.

2.3. Penatalaksanaan Farmakologi Skizofrenia

Hampir setiap pasien dengan skizofrenia akan mendapat manfaat dari pengobatan farmakologis. Obat antipsikotik adalah andalan pengobatan farmakologis, diketahui efektif untuk mengurangi dampak gejala psikotik seperti halusinasi, delusi, dan pikiran dan perilaku yang tidak teratur, serta gejala terkait agitasi dan agresi. Pada banyak pasien, gejala-gejala ini dapat dihilangkan sepenuhnya. Setelah gejala ini diminimalkan, obat-obatan dapat mengurangi kemungkinan gejala akan kambuh. Namun demikian, gejala negatif dan disfungsi kognitif hanya sangat tidak memadai diobati dengan antipsikotik yang tersedia saat ini. (Sadock, B. James; Sadock, V. Alcott; Ruiz, 2017)

Perawatan farmakologis berbeda tergantung pada fase penyakit pasien. Tahap akut biasanya ditandai dengan gejala psikotik positif dan agitasi/agresi terkait yang memerlukan perhatian klinis segera. Gejala-gejala ini dapat mewakili episode psikotik pertama atau, lebih umum, kambuh pada individu yang telah mengalami beberapa episode

sebelumnya. Perawatan selama fase ini berfokus pada pengurangan gejala psikotik yang paling parah. Setelah fase akut, yang biasanya berlangsung dari 4 sampai 8 minggu, pasien umumnya akan memasuki fase stabilisasi di mana gejala akut telah dikendalikan, tetapi pasien tetap berisiko kambuh jika pengobatan dihentikan atau jika pasien terpapar stres. Selama fase ini, pengobatan berfokus pada konsolidasi keuntungan terapeutik, dengan perawatan yang sama seperti yang digunakan pada tahap akut. Fase ini dapat berlangsung selama 6 bulan setelah pemulihan dari gejala akut. Tahap ketiga adalah fase stabil atau pemeliharaan ketika penyakit berada dalam tahap relatif remisi atau stabil secara gejala. Tujuan selama fase ini adalah untuk mencegah kekambuhan atau eksaserbasi psikotik dan untuk membantu pasien dalam meningkatkan tingkat fungsi mereka. Meskipun pengendalian gejala psikotik positif adalah tujuan utama di ketiga tahap pengobatan, minimalisasi gejala negatif dan disfungsi kognitif juga sangat relevan karena gejala negatif dan gangguan kognitif telah dikaitkan lebih banyak dengan gangguan fungsional daripada gejala positif, yang menyebabkan kesenjangan yang cukup besar dalam mencapai pemulihan. (Sadock, B. James; Sadock, V. Alcott; Ruiz, 2017)

Selama fase stabil atau pemeliharaan, pasien sering dalam keadaan relatif remisi dengan gejala psikotik positif yang minimal atau stabil dengan gejala sedang. Tujuan selama tahap ini adalah untuk mencegah pasien dari kekambuhan atau eksaserbasi psikotik dan untuk

membantu pasien dalam meningkatkan fungsinya. Farmakoterapi memainkan peran penting dalam kedua tujuan ini. Obat-obatan efektif dalam mencegah atau menunda kekambuhan psikotik dan juga dapat menjadi tambahan penting dalam mengelola gangguan fungsional yang dapat mengganggu rehabilitasi psikososial. Adanya efek samping pengobatan atau kurangnya wawasan pasien, kemampuan kognitif yang menurun, dan motivasi untuk melanjutkan pengobatan jangka panjang terkadang dapat mengganggu tujuan ini. Selain itu, dosis titrasi dalam perawatan fase ini bisa sangat sulit, karena kekambuhan atau eksaserbasi yang mungkin terjadi dapat diakibatkan oleh dosis yang terlalu rendah. (Sadock, B. James; Sadock, V. Alcott; Ruiz, 2017)

2.3.1. Farmakoterapi Risperidon

2.3.1.1 Farmakokinetik Risperidon

Risperidon diperkenalkan ke pasar pada awal 1990-an, dua puluh tahun setelah pengenalan clozapine. Ini adalah turunan benzisoksazol. Risperidon diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian oral. Pada penelitian fase I, risperidon memperlihatkan farmakokinetik linier pada dosis antara 0,5-25 mg/hari. Risperidon dimetabolisme di hati menjadi 9-hidroksi risperidon. Profil hasil metabolitnya sama dengan komponen induknya. Kadar plasma puncak komponen induknya terlihat dalam satu jam setelah digunakan sedangkan hasil metabolitnya (9-hidroksi risperidon) dalam tiga jam. Bioavailabilitasnya hampir 100%, baik pada risperidon maupun pada 9-hidroksi risperidon. Risperidon terikat dengan

protein sebanyak 90% sedangkan metabolitnya sebanyak 70%. Ekskresinya terutama melalui urin yaitu sebanyak 31% dari dosis yang digunakan. Absorpsi obat tidak dipengaruhi oleh makanan. Risperidon dimetabolisme oleh enzimhepar yaitu CYP2D6. Waktu paruhnya bervariasi sesuai aktivitas enzim tersebut. Pada “metabolizer ekstensif”, yaitu pada sekitar 90% orang kulit putih dan 99% orang Asia, waktu paruh risperidon adalah sekitar tiga jam. Metabolitnya, 9-hidroksi risperidon, dimetabolisme lebih lambat oleh oksidatif N-dealkilasi. Sebaliknya, “metabolizer buruk” memetabolisme risperidon terutama melalui jalur oksidatif dan waktu paruhnya dapat lebih dari 20 jam (Azmanova et al., 2018; Stępnicki et al., 2018).

2.3.1.2 Farmakodinamika Risperidon

Risperidon bekerja sebagai antagonis poten pada serotonin (terutama 5-HT) dan dopamin D2. Afinitasnya terhadap reseptor α 1 dan α 2 juga tinggi tetapi terhadap α -adrenergik atau muskarinik afinitasnya lebih rendah. Afinitas risperidon terhadap 5-HT_{2A} adalah 1020 kali lebih kuat bila dibandingkan dengan terhadap reseptor D2. Pada in vivo, ikatan terhadap reseptor D2 terjadi pada dosis 10 kali lebih tinggi bila dibandingkan dengan ikatan terhadap reseptor 5-HT_{2A}. Afinitas terhadap reseptor 5-HT_{2A} adalah 100 kali lebih kuat bila dibandingkan dengan terhadap sub tipe reseptor serotonin lainnya. Metabolitnya, 9-hidroksirisperidon, mempunyai afinitas yang sama dengan komponen induknya. Baik risperidon maupun metabolitnya, memperlihatkan afinitas

yang tinggi pada reseptor 5-HT_{2A} pada jaringan otak tikus. Pada manusia terlihat pula pada sel COS-7. Ikatan risperidon terhadap reseptor 5-HT_{2A} adalah 20 kali lebih tinggi bila dibandingkan dengan klorpromazin dan 170 kali bila dibandingkan dengan haloperidol (Kusumawardhani A.A.A.A, Dharmono S, 2011; Stahl, 2013).

Afinitas risperidon dan 9-hidroksirisperidon terhadap dopamin D₄ dan D₂ sama kuatnya bila dibandingkan dengan klorpromazin dan haloperidol. Tidak ada afinitas risperidon terhadap reseptor asetilkolin muskarinik sedangkan terhadap histaminergik H₁, derajat afinitasnya adalah sedang. Afinitas risperidon terhadap reseptor α_2 adrenergik relatif lebih tinggi tetapi terhadap reseptor α_1 adrenergik adalah sebanding dengan klorpromazin dan 5-10 kali lebih kuat bila dibandingkan dengan klorpromazin. Penelitian yang menggunakan positron emission tomography (PET), dilakukan 12-14 jam setelah dosis terakhir risperidon, menunjukkan bahwa okupansi reseptor D₂ berkisar antara 63%-89%. Okupansi D₂ dengan risperidon, dosis 0,8 mg, adalah 50%. Subjek yang menggunakan risperidon 6 mg/hari memperlihatkan rerata okupansi D₂ sekitar 79%. Derajat okupansi yang sama terjadi pada olanzapine dengan dosis 30mg/hari. Pada beberapa subjek, besarnya okupansi ini dapat melebihi ambang terjadinya EPS. Okupansi 5-HT_{2A} lebih besar dari 95% terjadi pada risperidon dengan dosis 2-4mg/hari. Penelitian preklinik menunjukkan bahwa kemampuannya mengantagonis dopamin sama kuatnya dengan haloperidol tetapi dalam menginduksi terjadinya katalepsi,

kemampuannya kurang bila dibandingkan dengan haloperidol. Oleh karena itu, efek samping ekstrapiramidal lebih ringan pada risperidon bila dibandingkan dengan haloperidol dan bermanfaat dalam mengatasi gejala negatif pada skizofrenia. Penelitian yang menggunakan PET menunjukkan bahwa dosis 1-4 mg memblokir D2 reseptor dan aktivitas pada reseptor 5-HT₂ sesuai dengan yang dibutuhkan untuk memberikan efek terapeutik (Kusumawardhani A.A.A.A, Dharmono S, 2011; Stahl, 2013).

2.3.1.3 Dosis dan Interaksi Risperidon Pada Skizofrenia

Untuk preparat oral, risperidon tersedia dalam dua bentuk sediaan yaitu tablet dan cairan. Dosis awal yang dianjurkan adalah 2 mg/hari dan besoknya dapat dinaikkan menjadi 4 mg/hari. Sebagian besar ODS membutuhkan 4-6 mg/hari. Bila ODS memperlihatkan agitasi, dianjurkan untuk memberikan terapi tambahan lorazepam 2 mg/hari sampai agitasinya terkontrol. Perbaikan dengan risperidon terlihat dalam delapan minggu pertama. Apabila respon risperidon tidak adekuat, dianjurkan untuk menaikkan dosis hingga 8 mg/hari. Responnya lebih cepat daripada haloperidol. Risperidon bisa diberikan sekali sehari dan efektivitasnya sama dengan pemberian dua kali per hari. (Kusumawardhani A.A.A.A, Dharmono S, 2011; Stahl, 2013; Stępnicki et al., 2018).

2.3.1.4 Perubahan BDNF pada pasien skizofrenia yang diterapi Risperidon

Pada sebuah penelitian ditemukan bahwa BDNF berkurang pada

pasien psikotik yang belum diberi pengobatan antipsikotik dibandingkan dengan kontrol (orang normal). Lalu perbedaan BDNF ini tampak tidak ada lagi setelah pasien diobati dengan Risperidon selama 10 minggu. (Noto et al., 2021) Hasil tersebut sejalan dengan penelitian lainnya, yang menunjukkan penurunan kadar BDNF pada pasien psikotik episode pertama dan skizofrenia yang tidak diberi obat (Chiou dan Huang, 2017; Green et al., 2011; Rizos et al., 2008; Song et al., 2015; Yang dkk., 2019). Penurunan BDNF tersebut mulai tampak pada psikosis episode pertama dan selanjutnya terus menurun dengan durasi penyakit (BS Fernandes et al., 2015). Namun demikian, tidak semua penelitian sebelumnya menemukan penurunan kadar BDNF pada pasien dengan psikosis. Temuan yang tidak konsisten ini dapat dijelaskan oleh perbedaan faktor sosiodemografi, durasi penyakit, dan status pengobatan antar studi yang dilakukan (Green et al., 2011; Yang et al., 2019).

Skizofrenia ditandai dengan terjadinya proses neurodegeneratif (Favalli et al., 2012; Shoval dan Weizman, 2005). Studi postmortem dan model hewan menemukan penurunan kadar BDNF pada pasien dengan skizofrenia di hipotalamus dan korteks prefrontal (Banerjee et al., 2013; Lipska et al., 2001). Dengan demikian, regulasi BDNF yang salah selama perkembangan otak dapat berkontribusi pada perubahan struktural di otak pada skizofrenia, seperti berkurangnya materi abu-abu (Autry dan Monteggia, 2012). Dengan demikian, tingkat ekspresi BDNF yang abnormal, dapat mempengaruhi fungsi otak (Schmidt dan Duman, 2010),

dan mungkin merupakan mekanisme potensial dimana proses ini terjadi (Palomino et al., 2006) (Zugman et al., 2015). Namun Setelah pengobatan dengan Risperidon, dalam sebuah penelitian menemukan bahwa kadar serum BDNF meningkat dan tidak berbeda dari kontrol normal. (Noto et al., 2021)

Antipsikotik generasi kedua mungkin memiliki sifat neurotropik dan dapat dikaitkan dengan perubahan kadar BDNF pada pasien dengan skizofrenia (Rizos et al., 2010). Tinjauan sistematis baru-baru ini menemukan bahwa kadar BDNF dalam psikotik episode pertama tampak berkurang di sebagian besar penelitian yang mencakup pasien yang belum pernah menggunakan obat dan bahwa penelitian yang melaporkan tidak ada perubahan pada BDNF termasuk sebagian besar pasien yang diberi obat, menunjukkan bahwa pengobatan dapat disertai dengan normalisasi BDNF (Toll and Mane , 2015). Di sisi lain, tingkat BDNF meningkat setelah pengobatan antipsikotik baik pada responden maupun non-responden terhadap pengobatan (BS Fernandes et al., 2015). Pada neuron hippocampal hewan pengerat, risperidon dapat membalikkan downregulasi BDNF yang nantinya akan menginduksi defisit kognitif (Yu et al., 2019).

Bukti telah menunjukkan bahwa agen antipsikotik atipikal termasuk risperidon memiliki efek imunomodulator dalam studi in vitro dan in vivo (Maes, 2002; Maes et al., 1996; Noto et al., 2014) (Baumeister et al., 2016; Chen et al. ., 2013; Miller et al., 2011; Tourjman et al., 2013). Efek

regulasi imun risperidon dapat dijelaskan dengan temuan awal bahwa pengobatan dengan risperidon meningkatkan produksi sIL-2R dan reseptor faktor penghambat leukemia *soluble*, dua reseptor *soluble* yang menunjukkan efek anti-inflamasi dan regulasi imun, dan antisitokinn CC16 (uteroglobulin) (Maes, 2002; Maes et al., 1996). Selain itu, pada tikus, pemberian risperidon mengganggu respons imun bawaan dan adaptif terhadap rangsangan inflamasi dan menyebabkan immunosupresi global (Mei et al., 2019). Sebagai contoh pemberian risperidon akut dan/atau subkronik pada tikus menyebabkan penurunan mediator imun-inflamasi kunci, jalur respon imun dan jalur patofisiologi penyakit menular yang cenderung menyebabkan peningkatan kerentanan terhadap infeksi (Mei et al., 2019).

Sebagaimana diketahui bahwa risperidon merupakan antagonis reseptor D2 dan 5-HT2 (5-HT2A > 5-HT2C) (Shi et al., 1995). Reseptor 5-HT2A mengatur fungsi BDNF pada berbagai tingkatan, yaitu dari pensinyalan BDNF ke regulasi transkripsi dan oleh karena itu disarankan bahwa komunikasi silang antara reseptor 5-HT2A dan BDNF mungkin berperan dalam respons stres dan pengobatan dengan antipsikotik atipikal (Jaggar, M; Vai dya, V., 2018). Kusumi dkk. (2015) meninjau bahwa antipsikotik atipikal dapat meningkatkan BDNF dan meningkatkan neuroprotektor kortikal dan bahwa BDNF dan antipsikotik atipikal meningkatkan fosforilasi pensinyalan GSK-3.5-HT, termasuk reseptor 5-HT2A, juga memodulasi fungsi imun bawaan dan adaptif termasuk yang

diberikan oleh sel dendritic, dan limfosit T dan B (Ahern, 2011). Namun demikian, blokade reseptor 5-HT_{2A} disertai dengan imunostimulasi (Davydova et al., 2010), meskipun ritanserin (antagonis 5-HT_{2A/2C}) menekan rasio IFN- γ /IL-10 (atau IRS/CIRS) (Kubera , 2000).

2.4 Tinjauan Umum Remediasi kognitif

Berbagai program remediasi kognitif telah dikembangkan untuk mengatasi defisit neurokognitif pada skizofrenia, dengan penyempurnaan terbaru dari program ini dan latihan yang lebih lama dan bergerak ke arah strategi pengajaran untuk meningkatkan fungsi neurokognitif, strategi kompensasi untuk mengurangi efek gangguan neurokognitif persisten, dan latihan kelompok yang bertujuan untuk menyebarkan keterampilan yang terlatih. Berbeda dengan strategi sebelumnya yang mengubah program rehabilitasi neurokognitif yang dirancang untuk individu dengan cedera otak setelah riwayat pramorbid yang sehat dan ditemukan terlalu banyak hafalan dan membosankan untuk pasien dengan skizofrenia, strategi yang lebih baru ini menarik dan dianggap menghibur oleh pasien. Potensi keberhasilan program ini untuk meningkatkan neurokognisi dan hasil fungsional pada pasien dengan skizofrenia telah didukung oleh sejumlah penelitian terbaru. (Sadock, B. James; Sadock, V. Alcott; Ruiz, 2017)

Sebuah meta-analisis dari 26 uji klinis acak yang melibatkan total 1.151 pasien menyimpulkan bahwa remediasi neurokognitif menghasilkan perbaikan moderat dalam kinerja neurokognitif dan, bila dikombinasikan dengan rehabilitasi psikiatri, juga meningkatkan hasil fungsional.

Sayangnya, percobaan terbesar hanya memiliki 67 pasien, dan setiap penelitian dilakukan pada satu atau sejumlah kecil perawatan dengan personel penelitian yang sangat terlatih. Sejak saat itu, ada beberapa penelitian yang lebih besar yang mendukung manfaat remediasi kognitif, terutama dalam hubungannya dengan intervensi psikososial, untuk meningkatkan kinerja tes kognitif dan meningkatkan hasil sehari-hari. Selanjutnya, seperti di industri farmasi, kecenderungan para pengembang program remediasi neurokognitif untuk mengevaluasi kemanjuran program mereka sendiri tanpa bias telah dipertanyakan.

Saat ini tidak ada pengobatan neurokognitif yang jelas efektif gangguan pada skizofrenia. Dosis antipsikotik generasi pertama yang lebih besar, mungkin terutama obat dengan potensi lebih tinggi seperti haloperidol, mungkin memiliki efek yang merusak. Meskipun harapan awal sebaliknya, tampaknya bahkan obat antipsikotik generasi kedua tidak memberikan lebih dari manfaat minimal untuk gangguan neurokognitif. Upaya luas saat ini sedang dilakukan untuk menemukan obat baru yang dapat berfungsi sebagai "pengobatan bersama" untuk antipsikotik untuk menguntungkan neurokognisi secara khusus. Beberapa penelitian terbatas telah menyarankan bahwa program remediasi neurokognitif mungkin memiliki efek menguntungkan sederhana pada neurokognisi pada pasien dengan skizofrenia, dan upaya skala besar diperlukan. (Sadock, B. James; Sadock, V. Alcott; Ruiz, 2017)

2.4.1 Metode Remediasi kognitif

Remediasi kognitif adalah suatu intervensi yang bertujuan untuk meningkatkan keterampilan neurokognitif pasien. Terapi Remediasi kognitif pertama kali diperkenalkan di Australia oleh Ann Delahunty pada tahun 1993 dan dilengkapi kembali oleh Til Wykes pada tahun 2008 dari Inggris. Pada awalnya program ini diberikan secara individual kepada pasien skizofrenia dengan menyelesaikan tugas sesuai instruksi menggunakan pensil dan kertas. Tugas yang diberikan dirancang agar dapat mengaktifkan sistem frontalis dan temporalis, program ini terdiri dari 3 tugas utama yaitu fleksibilitas kognitif, memori kerja dan perencanaan. (Penads & Catal, 2012)

Ada banyak pendekatan teknik remediasi. Masing-masing menekankan aktivitas, intensitas intervensi dan model terapeutik yang berbeda. Target Remediasi kognitif meliputi memori verbal, kemampuan memecahkan masalah, fungsi eksekutif, atensi, persepsi sosial dan kinerja. Strategi latihan cukup bervariasi, yakni dengan menggunakan program komputer (*computerized*) dan latihan tanpa menggunakan komputer (*non-computerized*) antara lain dengan latihan yang menggunakan produk edukasi komersial, latihan dengan menggunakan kertas dan pensil untuk mengerjakan test neurokognitif, diskusi kelompok kecil dan latihan kognitif sosial secara naturalistik. Semuanya dapat diberikan secara individual maupun dalam kelompok. Pendekatan holistik

mengintegrasikan remediasi kognitif dengan semua aspek kehidupan pasien. (Penads & Catal, 2012; Wykes et al., 2012)

Penelitian yang dilakukan oleh Wagner dan Spaulding et al. (1968) menemukan bahwa defisit kognitif pada pasien skizofrenia memberikan respons yang baik dengan pemberian latihan remediasi kognitif. Ada 4 prinsip dalam memberikan terapi remediasi kognitif antara lain : (Kaneko & Keshavan, 2012)

- Memulai dengan latihan yang sederhana kemudian bertahap menjadi tugas yang lebih kompleks. Remediasi kognitif akan menjadi efektif jika dimulai dari proses kognitif yang sederhana terlebih dahulu, setelah itu secara bertahap diberikan tugas yang membutuhkan tingkat kognitif yang lebih tinggi. Sebelum memulai terapi remediasi kognitif , hendaknya diidentifikasi terlebih dahulu suasana yang dapat membuat pasien menjadi lebih nyaman dalam mengerjakan tugas.
- Disesuaikan dengan kemampuan masing-masing individu. Aspek penting dalam Remediasi kognitif adalah menyesuaikan tugas dengan kemampuan dasar masing-masing pasien yang kemudian secara bertahap tingkat kesulitannya dinaikkan, sebab jika tugas terlalu sulit maka akan meningkatkan kesalahan, sedangkan jika tugas terlalu mudah akan menimbulkan kebosanan pada pasien.
- Memberikan instruksi secara rinci dan mendapatkan umpan balik segera

- Penguatan positif berupa uang atau barang lain sebagai penghargaan terhadap reaksi yang diharapkan muncul. Penguatan positif berupa uang atau barang lain, memang mirip dengan teknik yang digunakan dalam token economy. Yang membedakan adalah reward dalam remediasi kognitif diberikan jika pasien mampu menyelesaikan tugas kognitifnya dengan baik, sedangkan token economy, reward yang diberikan adalah sebagai penguatan positif jika pasien menunjukkan perilaku yang diharapkan.

Teknik remediasi umumnya diberikan sedikitnya 10 sesi hingga lebih dari 25 sesi. Lama latihan berkisar 5 minggu hingga 5 bulan, dengan multipel sesi setiap minggu. Pada awal program yang menjadi target adalah kemampuan berkonsentrasi terhadap instruksi, seiring dengan program berjalan dan pasien menjadi ahli untuk suatu tugas, yang menjadi target adalah keterampilan dan kecepatan respons. (Penads & Catal, 2012; Wykes et al., 2012). Durasi waktu setiap sesi juga bervariasi, rata-rata 1 jam setiap sesi dengan frekuensi 2-3 kali setiap minggu. (Barlati et al., 2013; Lacoste, 2015)

Pada suatu studi meta analisis pemberian Remediasi kognitif pada pasien skizofrenia, ditemukan terdapat 26 penelitian dengan 1.151 pasien skizofrenia, rata-rata lama pemberian remediasi kognitif adalah 12.8 minggu (SD = 20.9, range 1-104) telah mampu memperbaiki domain fungsi kognitif yang mengalami disfungsi pada pasien skizofrenia (fungsi atensi dan memori). Sedangkan untuk fungsi kognitif sosial, pemberian

remediasi kognitif akan memberikan hasil yang maksimal jika disertai dengan pemberian rehabilitasi psikososial lainnya (Lacoste, 2015)

Pemberian Remediasi kognitif dapat dimulai jika gejala positif (halusinasi, waham, perilaku yang agresif dan hostilitas) telah tertangani dengan baik dengan menggunakan obat antipsikotik (Skala PANSS absent hingga minimal : 30-60), efek sedasi dari pemberian obat antipsikotik telah menghilang dan tidak bersamaan dengan terapi ECT (Electro Convulsive Therapy) karena pasien yang mendapatkan terapi ECT dapat mengalami perubahan kognitif selama dan setelah mendapatkan terapi ECT. (Lacoste, 2015)

Penelitian yang dilakukan oleh Bosia, dkk (2014) menunjukkan bahwa terdapat peranan gen yang bertugas untuk memodulasi dopamin terhadap respons remediasi kognitif. Adanya polimorfisme pada gen COMT (Catechol-O-Methyltransferase) rs4680 yang bertanggungjawab untuk meregulasi dopamin di area prefrontal korteks, dapat menyebabkan perubahan pada regulasi dopamin dan mempengaruhi respons neurofisiologis dari fungsi prefrontal korteks. Adanya interaksi antara gen COMT yang mengalami polimorfisme dan antipsikotik dapat menyebabkan perubahan pada transmisi dopamin di otak, perubahan pada sintesis faktor neurotropik seperti BDNF dan mempengaruhi aktivitas area prefrontal korteks. (Bosia et al., 2014)

2.5 Skala Schizophrenia Cognition Rating Scale versi Indonesia

(SCORSVI)

Instrumen uji kognitif diperlukan untuk mengetahui fungsi kognitif pada pasien skizofrenia. Terdapat beberapa instrumen uji kognitif pada pasien skizofrenia, antara lain *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia* (BACS), *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia* (MATRICS), *Vocational Cognitive Rating Scale* dan *Schizophrenia Cognition Rating Scale* (SCORS). SCORS mempunyai beberapa kelebihan dibanding instrumen lainnya, yaitu : waktu yang digunakan lebih singkat, jumlah pertanyaan yang tidak terlalu banyak, ada dua sumber informasi yang bisa digali (dari pasien sendiri dan informan), menilai fungsi kognitif secara lengkap, ada penilaian fungsi global dan sudah pernah dilakukan uji validitas internal maupun eksternal. (Vita et al., 2013)

Schizophrenia Cognition Rating Scale versi Indonesia (SCORSVI) adalah suatu skala pengukuran yang berbasis pada wawancara dan berfokus pada fungsi sehari-hari. SCORSVI terdiri dari 20 item pertanyaan yang harus ditanyakan oleh pewawancara kepada pasien dan informan pada suatu wawancara yang terpisah. Informan adalah orang yang mempunyai hubungan dan atau mempunyai sejumlah kontak/interaksi sehari-hari dengan pasien. Informan bisa anggota keluarga, teman, petugas sosial, perawat dan lain-lain. Setiap item pertanyaan dinilai dengan 4 poin skala pengukuran, yaitu : 1 : tidak ada ; 2

: ringan ; 3 : sedang ; 4 : parah. Ada juga kemungkinan memasukkan skala N/A (non-applicable) apabila karena sesuatu hal yang berhubungan dengan kondisi pasien, pertanyaan tidak bisa diterapkan. (Herdaetha, A., 2009 ; Keefe, R., et al., 2006). 28 Selain 20 item pertanyaan, ada juga penilaian skala fungsi global (1-10), yang harus dilengkapi oleh pewawancara pada akhir wawancara. Penilaian skala fungsi global inilah yang dipakai untuk menilai ada tidaknya disfungsi kognitif pada pasien skizofrenia, di mana 1 adalah tidak ada disfungsi kognitif dan 10 adalah disfungsi kognitif yang paling parah. (Keefe, R., et al., 2006). SCORSVI telah divalidasi oleh Hardaetha dan Raharji (2009) dengan hasil sebagai berikut : (Herdaetha, A., 2009) 1) Dalam uji validitas tiap butir pertanyaan yang diajukan kepada pasien, 6 butir pertanyaan (30%) memiliki nilai validitas tinggi dan 14 butir pertanyaan (70%) memiliki nilai validitas sangat tinggi. Nilai reliabilitas (Cronch's Alpha) sebesar 0,976, menunjukkan bahwa instrumen SCORSVI tersebut sangat reliabel. 2) Dalam uji validias tiap butir pertanyaan yang ditujukan kepada informan, 7 butir pertanyaan (35%) memiliki nilai validitas tinggi dan 13 butir pertanyaan (65%) memiliki ilai validitas sangat tinggi. Nilai reliabilitas (Cronbach's Alpha) sebesar 0,977, menunjukkan bahwa istrumen SCORSVI tersebut sangat reliabel. Dalam uji sensitivitas dan spesifisitas juga didapatkan nilai yang tinggi yaitu sensitivitas sebesar 92,8% dan spesifisitas 93,7%. Ini menunjukkan bahwa instruen SCORSVI dapat

mengukur fungsi kognitif pasien skizofrenia dengan benar. (Keefe et al., 2006)