

TESIS

**PENGARUH PEMBERIAN ADJUVANT THERAPY DONEPEZIL
TERHADAP PERBAIKAN FUNGSI KOGNITIF DAN KADAR BRAIN-
DERIVED NEUTROPHIC FACTOR PLASMA PASIEN SKIZOFRENIA**

Disusun dan Diajukan Oleh

AULYA FADILLAH LOMPI

C065182003



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

MAKASSAR

2022

**PENGARUH PEMBERIAN ADJUVANT THERAPY DONEPEZIL
TERHADAP PERBAIKAN FUNGSI KOGNITIF DAN KADAR BRAIN-
DERIVED NEUTROPHIC FACTOR PLASMA PASIEN SKIZOFRENIA**

KARYA AKHIR

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis

**Program Studi
Spesialis Kedokteran Jiwa**

Disusun dan Diajukan oleh :

AULYA FADILLAH LOMPI

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI SPESIALIS KEDOKTERAN JIWA
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

PENGARUH PEMBERIAN ADJUVANT THERAPY DONEPEZIL TERHADAP PERBAIKAN FUNGSI KOGNITIF DAN KADAR BRAIN-DERIVED NEUTROPHIC FACTOR PLASMA PASIEN SKIZOFRENIA

The Effect of Donepezil on the Improvement of Cognitive Function and Plasma *Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)* Levels in Schizophrenia

Disusun dan diajukan oleh:

AULYA FADILLAH LOMPI

C065182003

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

Pada tanggal **08 Desember 2022**

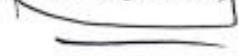
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing Utama,


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

Rembimbing 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 : Aulya Fadillah Lompi
NIM : C065182003
Program Studi : Spesialis Kedokteran Jiwa

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis yang saya susun berjudul "Pengaruh Adjuvant Therapy Donepezil Terhadap Perbaikan Fungsi Kognitif Dan Kadar *Brain-Derived Neurotrophic Factor* Plasma 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, 10 Desember 2022



Aulya Fadillah Lompi

ABSTRAK

Judul Pengaruh Adjuvant Therapy Donepezil Terhadap Perbaikan Fungsi Kognitif Dan Kadar *Brain-Derived Neurotrophic Factor* Plasma Pasien Skizofrenia (dibimbing oleh Sonny T.Lisal, Hawaidah, dan Burhanuddin Bahar)

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. Obat Donepezil sebagai adjuvant therapy pada pasien skizofrenia 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 adjuvant therapy Donepezil terhadap perbaikan fungsi kognitif dan kadar BDNF Plasma pasien skizofrenia

Metode Penelitian quasi eksperimental dengan mengukur pra dan pasca tes dengan pemilihan kelompok tidak acak. Jumlah subjek 44 yang dibagi kedalam kelompok perlakuan 22 subjek yang mendapatkan terapi Risperidon 4-6 mg/hari ditambah adjuvant therapy donepezil selama 6 minggu dan kelompok kontrol 22 subjek yang hanya mendapat terapi Risperidone 4-6 mg/hari. Untuk menilai fungsi kognitif digunakan skala SCoRSVi dan dilakukan pengukuran kadar *BDNF* plasma. Dilakukan uji wilcoxon, uji Friedman, mann-witney dan uji korelasi spearman untuk melihat kebermaknaan.

Hasil Terdapat penurunan bermakna pada skala SCoRS v BI kelompok perlakuan $p < 0.000$ ($p < 0.05$) dan kelompok kontrol $p < 0.000$ ($p < 0.05$). Meski terdapat peningkatan kadar *BDNF* Plasma pada kedua kelompok, hanya kelompok perlakuan yang bermakna signifikan secara statistik $p < 0.000$ ($p < 0.05$). Perbandingan perubahan Skala ScorsVi kedua kelompok bermakna $p < 0.000$ ($p < 0.05$), perbandingan perubahan kadar *BDNF* Plasma kelompok perlakuan bermakna $p < 0.000$ ($p < 0.05$) sedangkan kelompok kontrol $p < 0.485$. Korelasi perubahan skala SCoRS v BI dan kadar *BDNF* plasma bermakna pada kedua kelompok perlakuan $p < 0.011$ ($p < 0.05$) dan kelompok kontrol $p < 0.048$ ($p < 0.05$).

Kesimpulan Penambahan adjuvant therapy donepezil pada terapi standar Risperidon 4-6 mg/hari dapat memperbaiki fungsi kognitif terutama pada domain kognisi sosial, fungsi eksekutif, pemrosesan dan keterampilan, motorik, memori serta meningkatkan kadar *BDNF* plasma. Terdapat korelasi yang bermakna antara fungsi kognitif dan kadar *BDNF* plasma.

Kata Kunci Skizofrenia, Donepezil, Risperidon, Fungsi Kognitif, BDNF Plasma

ABSTRACT

The Effect of Donepezil on the Improvement of Cognitive Function and Plasma *Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)* Levels in Schizophrenia

Background Schizophrenia is a severe mental disorder that impacts the patient, particularly in the cognitive aspect. A comprehensive combination of pharmacological therapy and psychosocial approaches aims to maximize the quality of life of people with schizophrenia. Donepezil administration as adjuvant therapy in schizophrenic patients is considered to improve cognitive function and is associated with increased levels of *Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)* which has been widely studied as a cognitive marker for schizophrenia. The purpose of this study was to determine the effect of Donepezil on the improvement of cognitive function and plasma BDNF levels in patients with schizophrenia.

Methods we used experimental quasi by measuring pre and post-tests with non-random group selection. The number of subjects was forty-four (44) divided equally into two groups, the intervention group consisted of 22 subjects who received Risperidone 4-6 mg/day and 5 mg donepezil for 6 weeks, and the control group who only received Risperidone 4-6 mg/day. To assess cognitive function, the SCoRS v BI scale was used and plasma BDNF levels were measured. Wilcoxon, Mann-Withney, and Spearman correlation tests were performed to assess the different means between groups.

Results There was a significant decrease in the SCoRS v BI scores in the treatment group ($p < 0.05$) and the control group ($p < 0.05$). Although there was an increase in plasma BDNF levels in both groups, only the treatment group was statistically significant at ($p < 0.05$). The comparison of changes in the ScorsVi scores of the two groups was significant ($p < 0.05$), and the comparison of changes in plasma BDNF levels in the treatment group was significant ($p < 0.05$). The correlation between changes in SCoRS v BI scale and plasma BDNF levels was significant in both treatment groups ($p < 0.05$) and the control group ($p < 0.05$).

Conclusion The addition of adjuvant therapy donepezil to standard therapy Risperidone 4-6 mg/day was associated with improved cognitive function and also associated with increased plasma BDNF levels.

Keywords Schizophrenia, Donepezil, Risperidone, Cognitive Function, BDNF

DAFTAR ISI

Lembar Pengesahan	ii
Pernyataan Keaslian Karya Akhir	iii
Kata Pengantar.	iv
Biodata Penulis.	ix
Abstrak	xi
Daftar Isi	xiv
Daftar Gambar	xvii
Daftar Bagan	xviii
Daftar Grafik	xix
Daftar Tabel.	xx
Daftar Lampiran	xxi
Daftar Singkatan	xxii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Hipotesis Penelitian	5
1.5 Manfaat Penelitian	5
1.5.1 Manfaat Praktis	5
1.5.2 Manfaat Teoritis	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Skizofrenia	7
2.1.1 Defenisi Skizofrenia	7
2.1.2 Diagnosis Skizofrenia	8
2.1.3 Etiologi Skizofrenia	11
2.1.4 Aspek Neurobiologi Skizofrenia	11
2.1.4.1 Hipotesis Dopaminergik	11
2.1.4.2 Hipotesis Glutamatergik	15
2.1.4.3 Hipotesis Serotonergik	16
2.1.4.4 Hipotesis GABAergic	18
2.1.4.5 Hipotesis Reseptor Nikotinic	20
2.1.4.6 Peran Inflamasi dan Stress Oksidatif dalam Patomekanisme Skizofrenia	21
2.1.5 Fungsi Kognitif Pada Skizofrenia	22
2.1.5.1 Domain Fungsi Kognitif pada Pesein Skizofrenia.	29
2.5.2 Tatalaksana Skizofrenia	33
2.6 BDNF	33
2.6.2 Tinjauan Umum BDNF.	33
2.6.3 Kadar BDNF Pada Skizofrenia	39
2.7 Risperidone	41
2.7.2 Farmakokinetik Risperidone	41
2.7.3 Farmakodinamika Risperidone	42

2.7.4 Dosis dan Interaksi Risperidone Pada Skizofrenia	44
2.8 Donepezil	45
2.8.1 Farmakokinentik Donepezil	45
2.8.2 Farmakodinamik Donepezil	47
2.8.3 Dosis dan Interaksi Donepezil pada Skizofrenia	52
2.9 SCoRSVi (Schizophrenia Cognition Rating Scale Versi Indonesia).....	53
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP	54
3.1 Kerangka Teori	55
3.2 Kerangka Konsep	57
BAB IV METODE PENELITIAN	56
4.1 Desain Penelitian	56
4.2 Waktu dan Tempat Penelitian	56
4.2.1 Waktu Penelitian	56
4.2.2 Tempat Penelitian	56
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian	56
4.3.1 Populasi Penelitian	56
4.3.2 Sampel Penelitian	57
4.3.3 Perkiraan Besar Sampel	57
4.3.4 Cara Pengambilan Sampel	58
4.4 Jenis Data dan Instrumen Penelitian	59
4.4.1 Jenis Data	59
4.4.2 Instrumen Penelitian	59
4.5 Manajemen Penelitian	60
4.5.1 Pengumpulan Data	60
4.5.1.1 Alokasi Subjek	60
4.5.1.2 Cara Kerja	60
4.5.2 Teknik Pengelolaan Data	63
4.5.3 Penyajian Data	63
4.6 Etik Penelitian	63
4.7 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	64
4.8 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	64
4.8.1 Definisi Operasional	64
4.8.2 Kriteria Objektif	66
4.9 Alur Penelitian	67
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	68
5.1 Hasil Penelitian.....	68
5.1.1 Deskripsi Subjek Penelitian	68
5.1.2 Grafik Skala ScorsVi pada Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol.....	70
5.1.3 Analisis Perbandingan Perubahan Skala SCoRS v BI Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol	79
5.1.4 Analisis Korelasi Perubahan Skala ScoRSVi dan Kadar BDNF Plasma Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol.....	83

5.2 Pembahasan	87
5.3 Keterbatasan Penelitian.....	95
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	97
6.1 Kesimpulan	97
6.3 Saran.....	98
DAFTAR PUSTAKA	99
LAMPIRAN.....	105

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Lima jalur dopamin di otak	14
Gambar 2 Jalur Mesokortikal ke Dorsolateral Prefrontal Korteks	23
Gambar 3 Efek perlindungan dan aktivasi Reseptor <i>BDNF</i>	34
Gambar 4 Pensinyalan Monoamin.....	36
Gambar 5 Faktor genetik dan lingkungan.....	36
Gambar 6 Kadar <i>BDNF</i> Plasma pada Skizofrenia.....	41

DAFTAR BAGAN

Bagan 3.1 Kerangka Teori	54
Bagan 3.2 Kerangka Konsep	55
Bagan 3.3 Alur Penelitian	67

DAFTAR GRAFIK

Grafik 1 Distribusi Nilai Pertanyaan SCoRS v BI Minggu 0.....	70
Grafik 2 Distribusi Nilai Pertanyaan SCoRS v BI Minggu 2.....	71
Grafik 3 Distribusi Nilai Pertanyaan SCoRS v BI Minggu 4.....	72
Grafik 4 Distribusi Nilai Pertanyaan SCoRS v BI Minggu 6.....	73
Grafik 5 Distribusi Nilai Global SCoRS v BI	77
Grafik 6 Distribusi <i>BDNF</i>	78
Grafik 7 Korelasi Kadar <i>BDNF</i> dan SCoRS v BI.....	85

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1 Karakteristik Demografis Subjek Penelitian.....	69
Tabel 5.2 Analisis Perubahan Skala SCoRS v BI Kelompok Perlakuan dan Kontrol.....	76
Tabel 5.3 Analisis Perubahan Kadar <i>BDNF</i> Kelompok Perlakuan dan Kontrol.....	77
Tabel 5.4 Analisis Perbandingan Perubahan Skala SCoRS v BI pada Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol.....	79
Tabel 5.5 Analisis Perbandingan Perubahan Kadar <i>BDNF</i> Plasma Pada Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol.....	82
Tabel 5.6 Analisis Perbandingan Skala SCoRS v BI dan kadar <i>BDNF</i> Plasma Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol.	83
Tabel 5.7 Analisis Korelasi perubahan skala SCoRS v BI dan kadar <i>BDNF</i> Plasma Kelompok Perlakuan&Kontrol.....	86

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Schizophrenia Cognition Rating Scale Versi Indonesia .	105
Lampiran 2	Formulir Informed Consent	131
Lampiran 3	Surat Persetujuan Atasan	132
Lampiran 4	Rekomendasi Persetujuan Etik	133
Lampiran 5	Surat Izin Penelitian RSUP UNHAS	134
Lampiran 6	Surat Izin Penelitian Satu Pintu.....	135
Lampiran 7	Pelaksanaan Penelitian.....	136
Lampiran 8	Persiapan Sample.....	137
Lampiran 9	Pengerjaan Sampel	138
Lampiran 10	Pembacaan Hasil.....	139

DAFTAR SINGKATAN

WHO	<i>World Health Organization</i>
Riskesmas	Riset Kesehatan Dasar
RI	Republik Indonesia
ICD X	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problem
Depkes	Departemen Kesehatan
SGA	<i>Second Generation Antipsychotic</i>
FGA	<i>First Generation Antipsychotic</i>
BDNF	<i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>
mRNA	Messenger RNA
SNP	Polimorfisme nukleotida
CSF	<i>Cerebrospinal Fluid</i>
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
D _{1/2}	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>
VTA	Ventral Tegmentum Area
APG I/II	Antipsikotik Generasi I/II
ODS	Orang dengan Skizofrenia
CYP2D6	Cytochrome P450 2D6
RAS	Retikular Activating System
LTP	<i>Long Term Potensiation</i>
NGF	<i>Nerve Growth Factor</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
SCoRS v BI	Schizophrenia Rating Scale <i>versi Indonesia</i>
GI	Gastrointestinal
Ach	Acetylcholine
AChE	Asetilkolinesterase
BuChE	Butirikolinesterase
VACHT	Transporter vesikuler
M _{1,2,3,4,5}	Reseptor muskarinik
PAM	Modulator alosterik positif

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Skizofrenia adalah gangguan psikiatri yang kompleks dan berat dengan etiologi seumur hidup dengan prevalensi setidaknya menempati angka 1% dari populasi penduduk di Indonesia dan dunia. Hal ini ditandai dengan tanda adanya gejala psikotik, gangguan afektif dan disfungsi kognitif. Ini adalah salah satu penyebab utama dari kecacatan di dunia. (Murray dan Lopez, 1996-Organisasi Kesehatan Dunia, 2001).

Data tahun 2018 *World Health Organization* (WHO) menyatakan sekitar 23 juta jiwa di seluruh dunia menderita skizofrenia (WHO, 2018). Prevalensi skizofrenia di Indonesia setiap tahunnya semakin meningkat. Adapun prevalensi Skizofrenia di Sulawesi Selatan khususnya meningkat setiap tahunnya. Berdasarkan data Riskesda 2018 sebesar 5,73 % permil di area perkotaan dan 11.10% permil di area pedesaan dimana kabupaten Pangkep urutan pertama kabupaten kota yang terdapat banyak pasien psikosis/skizofrenia kemudian kabupaten Wajo, Luwu utara dan pare-pare. (Riskesdas, 2018).

Selain gejala psikotik, disfungsi kognitif merupakan salah satu gejala inti skizofrenia. Menurut Keefe et al (2011), defisit neurokognitif relatif terjadi pada skizofrenia. Salah satu penelitian yang berpengaruh mencatat 90% pasien memiliki defisit yang bermakna pada salah satu domain dan 75% memiliki defisit pada setidaknya dua domain.

Walaupun kurang lebih 27% pasien skizofrenia dianggap tidak mengalami

defisit kognitif berdasarkan penilaian neuropsikologis klinis, namun pasien tersebut memiliki kecenderungan fungsi kognitif premorbid level tertinggi dan menunjukkan fungsi yang lebih rendah dari tingkat premorbid dan tingkat pendidikan orang tua mereka. 98% pasien skizofrenia menunjukkan tingkat kognitif yang lebih rendah jika dibandingkan dengan tingkat pendidikan orang tuanya. Besar kemungkinan bahwa hampir seluruh pasien skizofrenia menunjukkan level di bawah yang diharapkan tanpa adanya penyakit tersebut. Studi farmakogenetik tentang efek kognitif antipsikotik yang tersedia saat ini, meskipun dalam tahap yang relatif awal, menunjukkan bahwa pengobatan defisit kognitif pada skizofrenia dapat ditingkatkan dengan berfokus pada varian genetik yang terkait dengan disfungsi kognitif spesifik pada populasi umum dan menggunakannya untuk mencocokkan yang paling intervensi farmakologis dan/atau psikologis yang relevan dengan profil genetik dan kognitif dari populasi target. Strategi seperti itu akan mendorong kemajuan dalam pengembangan obat dan menyediakan platform untuk pengobatan individual defisit kognitif pada skizofrenia. menyarankan bahwa pengobatan defisit kognitif pada skizofrenia dapat ditingkatkan dengan berfokus pada varian genetik yang terkait dengan disfungsi kognitif spesifik pada populasi umum dan menggunakan ini untuk mencocokkan intervensi farmakologis dan/atau psikologis yang paling relevan dengan profil genetik dan kognitif dari populasi target.

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) adalah faktor pertumbuhan

sekretorik (neurotrophin) yang mendorong proliferasi dan kelangsungan hidup neuron, plastisitas sinaptik dan *long term potentiation* pada sistem saraf pusat (Di Carlo et al., 2019). Karena perannya yang sangat kompleks, BDNF telah banyak diteliti memegang peran kunci yang mendasari regulasi fungsi kognitif pada setiap individu. BDNF telah diselidiki secara luas berdasarkan hipotesis perkembangan neuron skizofrenia, mengingat perannya dalam perkembangan dan fisiologi SSP. Pemeriksaan kadar BDNF plasma saat ini telah luas diperiksa dalam penelitian mengenai fungsi kognitif pasien skizofrenia dan penelitian sebelumnya juga telah melaporkan korelasi positif yang signifikan antara kadar BDNF plasma dan cairan serebrospinal (CSF) pada subjek manusia (Di Carlo et al., 2019; R. Nieto et al., 2013; R. R. Nieto et al., 2021).

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa donepezil dapat meningkatkan disfungsi perilaku skizofrenia yang diinduksi PCP pada tikus. Pengobatan Donepezil juga meningkatkan kandungan faktor neurotropik di hipokampus dan korteks tikus yang diobati dengan PCP. Lebih lanjut, donepezil menunjukkan efek yang dilemahkan pada disfungsi kognitif dengan menghambat apoptosis neuron dan mengatur plastisitas sinaptik melalui mediasi protein p-Akt/Akt, p-GSK-3 β /GSK-3 β , Bcl-2/Bax dan Caspase-3. Hasilnya mungkin kondusif untuk studi lebih lanjut tentang mekanisme dan aplikasi klinis donepezil dalam pengobatan defisit kognitif pada skizofrenia.

Penelitian mengenai pengaruh adjuvant therapy donepezil terhadap

fungsi kognitif pasien gangguan skizofrenia dan hubungannya dengan kadar BDNF darah belum pernah dilakukan di Indonesia, khususnya Makassar. Adanya penemuan yang bermakna pada hal ini dapat memberikan informasi mengenai biomarker diagnostik skizofrenia, tatalaksana yang baik pada pasien skizofrenia dan pada akhirnya akan memperbaiki prognosis gangguan. Atas dasar ini peneliti tertarik untuk melakukan penelitian ini.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah : Bagaimana hubungan BDNF terhadap perbaikan fungsi kognitif pasien skizofrenia yang mendapatkan adjuvant therapy donepezil?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan BDNF terhadap perbaikan fungsi kognitif pasien skizofrenia yang mendapatkan adjuvant therapy donepezil.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui hasil ukur Schizophrenia Cognition Rating Scale versi Indonesia (*SCoRSVi*) pasien skizofrenia kelompok kontrol yang mendapatkan terapi risperidone dan pada kelompok perlakuan pada awal penelitian, minggu ke-2, minggu ke-4 dan minggu ke-6.

2. Mengetahui perbandingan kadar *BDNF* darah kelompok kontrol dan perlakuan pada awal penelitian dan minggu ke-6.
3. Mengetahui perbandingan SCoRSVi dan kadar *BDNF* darah pasien skizofrenia kelompok kontrol dan perlakuan pada awal penelitian dan minggu ke-6.
4. Menentukan korelasi SCoRSVi dan kadar *BDNF* darah dengan perbaikan fungsi kognitif pasien skizofrenia yang mendapatkan risperidone dan adjuvant terapi donepezil.

1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis dari penelitian ini adalah “Terdapat hubungan antara kadar *BDNF* dengan perbaikan fungsi kognitif pasien skizofrenia yang mendapatkan adjuvant therapy donepezil”

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 hubungan antara *BDNF* dengan perbaikan fungsi kognitif pasien skizofrenia.

2. Menjadi dasar penelitian lebih lanjut mengenai pemberian terapi donepezil pada pasien skizofrenia.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Skizofrenia

2.1.1 Defenisi Skizofrenia

Skizofrenia adalah gangguan jiwa berat 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 (Falkum et al., 2017; Oliver et al., 2009). Skizofrenia umumnya terjadi pada masa remaja akhir atau dewasa awal (Reale M et al., 2021). Skizofrenia terdiri dari tiga jenis gejala : negatif, positif, dan kognitif. Gejala negatif telah dicirikan sebagai aspek inti dari skizofrenia yang terdiri dari lima konstruksi termasuk afek datar 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 (Goff D et al., 2001; Eggers A et al., 2013).

2.1.2 Diagnosis Skizofrenia

Diagnosis skizofrenia dapat ditegakkan menggunakan kriteria yang tercantum dalam *ICD X (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problem)* Indonesia revisi ke-10.

Berdasarkan ICD X (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problem)

Skizofrenia berdasarkan ICD X dikodekan dengan F20. Adapun kriteria diagnosis nya sebagai berikut (Depkes RI, 1993) :

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).
 4. Harus ada suatu perubahan yang konsisten dan bermakna dalam mutu keseluruhan.

2.1.3 Etiologi Skizofrenia

Etiologi yang mendasari skizofrenia masih kontroversial dan tidak sepenuhnya dipahami (Momtazmanesh S et al., 2019). Untuk menjelaskan etiologi skizofrenia, sejumlah hipotesis berbeda termasuk : hipotesis genetik, hipotesis neurobiologi atau gangguan ketidakseimbangan neurotransmitter (meliputi hipotesis dopaminergik, hipotesis glutamatenergik, hipotesis serotonergik, hipotesis GABAaergik), hipotesis infeksi, hipotesis stress oksidatif, hipotesis imunitas dan hipotesis vulnerabilitas-stress-inflamasi (Chan, 2017; Oliver et al., 2009; Goff et al., 2001; Egger et al., 2013; Tso I et al., 2015; Muller et al., 2015; Ciobica et al., 2011; Pollak et al., 2019; Miller, 2019).

2.1.4 Aspek Neurobiologi Skizofrenia

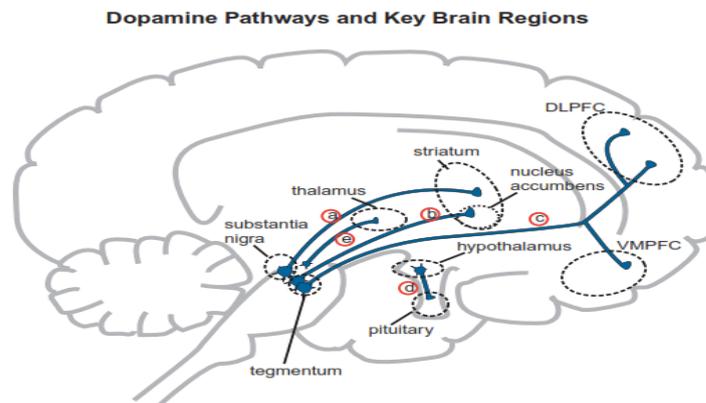
2.1.4.1 Hipotesis Dopaminergik

Hipotesis dopaminergik dari skizofrenia adalah dasar dari penyelidikan dan pengobatan skizofrenia. Versi pertama hipotesis ini menekankan peran kelebihan dopamin tetapi dikembangkan menjadi ide yang menghubungkan hipodopaminergia prefrontal dan hiperdopaminergia striatal dan kemudian dengan hipotesis saat ini (Howes and Kapur, 2009).

Hipotesis dopaminergik skizofrenia diajukan pertama kali pada 1960-an ketika chlorpromazin diperkenalkan sebagai antipsikotik pertama dan terbukti dapat mengobati gejala positif penyakit. Selanjutnya, penemuan bahwa amfetamin menghasilkan psikosis adalah bukti lain peran dopamin berlebihan pada skizofrenia (Stępnicki, Kondej and Kaczor, 2018). Dengan demikian diusulkan bahwa peningkatan neurotransmisi dopamin mungkin menjadi penyebab penyakit ini. Kemajuan antipsikotik baru sesuai dengan hipotesis dopaminergik skizofrenia karena gejala positif penyakit ini dapat dikurangi dengan antagonis reseptor dopamin. Namun, beberapa temuan bertentangan dengan hipotesis ini, misalnya, clozapine, yang merupakan antipsikotik sangat efektif pada pasien dengan skizofrenia resisten, memiliki afinitas lebih rendah untuk dopamin D₂ reseptor (Patel *et al.*, 2014). Selain itu, 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 hasil dari prefrontal cortex dopamin D₁ reseptor hypostimulation karena berkurangnya proyeksi dopamin mesocortical (Patel *et al.*, 2014; Stępnicki, Kondej and Kaczor, 2018; Zanelli *et al.*, 2019; Zamanpoor, 2020).

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 pengaruh, dan regulasi sekresi prolaktin, blokade D₂ seperti reseptor dapat menyebabkan efek samping yang terkait dengan obat antipsikotik yang jangka panjang. Ini melibatkan gejala ekstrapiramidal seperti parkinsonism 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, Kondej and Kaczor, 2018). Blokade berkepanjangan reseptor dopamin juga D₂ mengarah ke downregulation dari D₁ reseptor di korteks prefrontal dan, akibatnya, hasil dalam penurunan yang signifikan dari memori kerja. Dengan demikian, agonis di D₁ reseptor di korteks prefrontal dapat memiliki peran penting dalam memori dan dengan demikian obat yang bekerja di reseptor D₁ mungkin menjadi sasaran pilihan untuk mengobati defisit kognitif pada skizofrenia (Howes and Kapur, 2009; Patel *et al.*, 2014).

Perlu ditekankan bahwa, meskipun peran kunci dopamin dalam patomekanisme dan praktik klinis skizofrenia, dopamin memungkinkan pemahaman patofisiologi penyakit tetapi bukan alasannya sendiri. Dalam konteks ini, dopamin berfungsi sebagai jalur akhir umum untuk sejumlah faktor lingkungan dan/atau genetik yang berkontribusi. Jadi, neurotransmitter lain, khususnya glutamat, penting untuk mekanisme patomekanisme skizofrenia (Howes and Kapur, 2009; Stępnicki, Kondej and Kaczor, 2018; Zamanpoor, 2020).



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

Neuroanatomi 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 aksonnya 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.

2.1.4.2 Hipotesis Glutamatergik

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 dengan stimulasi yang terdistorsi sementara tindakan kognitif dilakukan oleh pasien skizofrenia. Keadaan hipofungsi reseptor NMDA dapat menyebabkan perubahan morfologis dan struktural otak yang dapat mengakibatkan perkembangan psikosis. Dihipotesiskan bahwa tingkat glutamat lebih rendah seiring bertambahnya usia pada orang sehat, tetapi

tidak ditentukan bagaimana mereka dipengaruhi oleh penyakit kronis (Coyle, Donald C. Goff, 2001; Azmanova, Pitto-Barry and Barry, 2018; Stepnicki, Kondej and Kaczor, 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).

2.1.4.3 Hipotesis Serotonergik

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, risperidone dan clozapine, yang merupakan ligan reseptor dopamin-serotonin, merangsang penelitian tentang hubungan antara neurotransmiter 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 ini (Eggers, 2013). Antagonis reseptor serotonin memperbaiki efek samping ekstrapiramidal antipsikotik. 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 fungsi kognitif dan gejala negatif penyakit (Eggers, 2013; Stahl, 2013; Azmanova, Pitto-Barry and Barry, 2018).

Pensinyalan berbasis reseptor serotonin diusulkan untuk memiliki peran penting dalam aksi antipsikotik atipikal. Disarankan bahwa antagonis reseptor 5-HT_{2A} disertai dengan berkurangnya dopamin D₂ reseptor antagonis adalah atribut farmakologis kunci yang mencirikan clozapine dan antipsikotik generasi kedua lainnya dan membedakan mereka dari obat generasi pertama. Interaksi antara serotonin dan reseptor 5-HT_{1A} dan 5-HT_{2A} di neuron glutamate kortikal sudah banyak diteliti bisa meningkatkan atau mengurangi efek eksitasi neuron glutamate kortikal yang pada akhirnya berimplikasi pada gejala skizofrenia (Abi-Dargham, 2007). Beberapa reseptor serotonin, termasuk 5-HT_{2A/2C}, 5-

HT_{1A}, 5-HT₆ dan 5-HT₇ reseptor, sebagian dapat bertanggung jawab atas "atipikalitas". Banyak penelitian menunjukkan bahwa agonis reseptor 5-HT_{1A} parsial dan penuh dapat mengurangi katalepsi yang diinduksi antipsikotik. Akibatnya, obat generasi kedua tertentu yang menampilkan keseimbangan antara dopamin D₂ antagonisme atau agonis parsial dan 5-HT_{1A} reseptor agonis/parsial hasil agonis efek samping ekstrapiramidal rendah, yang ditunjukkan sebagai aktivitas cataleptogenic rendah pada model binatang. Polimorfisme gen reseptor 5-HT_{2C} dikaitkan dengan penambahan berat badan yang diinduksi olanzapine. Selain itu, dalam meta-analisis, tiga varian genetik dalam gen serotonin ditemukan terkait dengan kenaikan berat badan terkait clozapine: rs6313 dan rs6314 dalam gen HTR2A dan rs1062613 dalam gen HT3A. Selain itu, amisulpride, yang memiliki afinitas tinggi untuk serotonin 5-HT₇ reseptor, membalikkan penarikan sosial yang diinduksi ketamin pada model tikus (Abi-Dargham, 2007; Azmanova, Pitto-Barry and Barry, 2018; Stępnicki, Kondej and Kaczor, 2018).

2.1.4.4 Hipotesis GABAergic

Gamma-aminobutyric Acid (GABA) adalah neurotransmitter penghambat utama di SSP. 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 penghambatan di korteks serebral yang merupakan salah satu faktor kunci

dalam patomekanisme skizofrenia. 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 (Tso *et al.*, 2016; Azmanova, Pitto-Barry and Barry, 2018).

Studi post-mortem mendukung hipotesis tentang transmisi GABA yang berubah pada skizofrenia. Yang penting, pengurangan asam glutamat dekarboksilase-67, enzim sintesis GABA diamati 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. Meskipun respon kompensatif pro dan presinaptik, perubahan yang dihasilkan dalam penghambatan perisomatik neuron piramidal menyebabkan penurunan kapasitas untuk fungsi neuron tersinkronisasi frekuensi gamma, yang diperlukan untuk fungsi memori kerja (Tso *et al.*, 2016; Azmanova, Pitto-Barry and Barry, 2018; Stępnicki, Kondej and Kaczor, 2018).

2.1.4.5 Hipotesis Reseptor Nikotinik

Banyak penderita skizofrenia merokok. Hal ini dapat dikaitkan dengan penyakit itu sendiri atau pengobatannya. Ada banyak laporan tentang gangguan transmisi kolinergik otak pada pasien dengan skizofrenia. Pasien menyampaikan bahwa merokok membantu mereka meredakan gejala negatif yang dapat dikaitkan dengan kekurangan reseptor nikotinik. Tingginya tingkat perokok di antara pasien skizofrenia mendorong penelitian tentang peran reseptor nikotinik dalam gangguan ini. Mempelajari reseptor $\alpha 7$ dengan pengamatan spesifik menunjukkan bahwa reseptor $\alpha 7$ terletak di daerah otak yang terlibat dalam kognisi (misalnya, korteks dan hipokampus). Kemerosotan kemampuan kognitif seperti memori kerja dan fleksibilitas kognitif, serta perhatian, mengantisipasi gejala psikotik dan merupakan prognostikator hasil fungsional (Brunzell and Mcintosh, 2011; Wallace and Bertrand, 2015).

Penelitian praklinis dan klinis menunjukkan bahwa pengurangan penekanan P50 pendengaran menimbulkan potensi pada pasien skizofrenia dapat dikaitkan dengan penurunan kepadatan reseptor nikotinik $\alpha 7$ di SSP. Pasien skizofrenia menunjukkan lemahnya penghambatan respon yang ditimbulkan oleh P50 terhadap rangsangan pendengaran berulang, yang dapat diakibatkan oleh gerbang sensorik yang rusak. Pengaruh merokok, bagaimanapun, pada pembalikan gerbang sensorik pendengaran yang diturunkan pada skizofrenia dapat melemah sebagai akibat dari desensitisasi reseptor nikotin. Ini terhubung

dengan lokus kromosom 15q14 dari gen reseptor nikotinic $\alpha 7$. Akibatnya, reseptor nikotinic dapat menjadi target obat yang menarik untuk pengobatan skizofrenia (Brunzell and McIntosh, 2011; Wallace and Bertrand, 2015; Azmanova, Pitto-Barry and Barry, 2018).

2.1.4.6 Peran Inflamasi dan Stres Oksidatif dalam Patomekanisme Skizofrenia

Peran peradangan dan stres oksidatif pada skizofrenia adalah fokus dari banyak penelitian. Telah dilaporkan bahwa infeksi parah dan gangguan kekebalan selama hidup merupakan faktor risiko tambahan untuk perkembangan skizofrenia. Meskipun infeksi prenatal saja tampaknya tidak menjadi faktor risiko yang pasti, paparan perkembangan saraf terhadap infeksi dapat memfasilitasi terjadinya psikosis pada keturunan. Hal ini dapat didukung oleh pengamatan bahwa selama epidemi influenza wanita lebih mungkin melahirkan anak-anak yang mengalami skizofrenia. Dalam hal ini, ada model inflamasi dari gangguan psikotik, misalnya sindrom ensefalitis anti-NMDAR (Emiliani, Sedlak and Sawa, 2014). Pada penyakit ini, gejala yang mirip skizofrenia dikombinasikan dengan peningkatan tingkat autoantibodi reseptor NMDA yang berujung pada penurunan plastisitas dan proses degenerasi neuron. Imunoterapi adalah pilihan pengobatan untuk sindrom ini. Ini juga merupakan bukti tidak langsung dari keterlibatan sistem glutamatergic

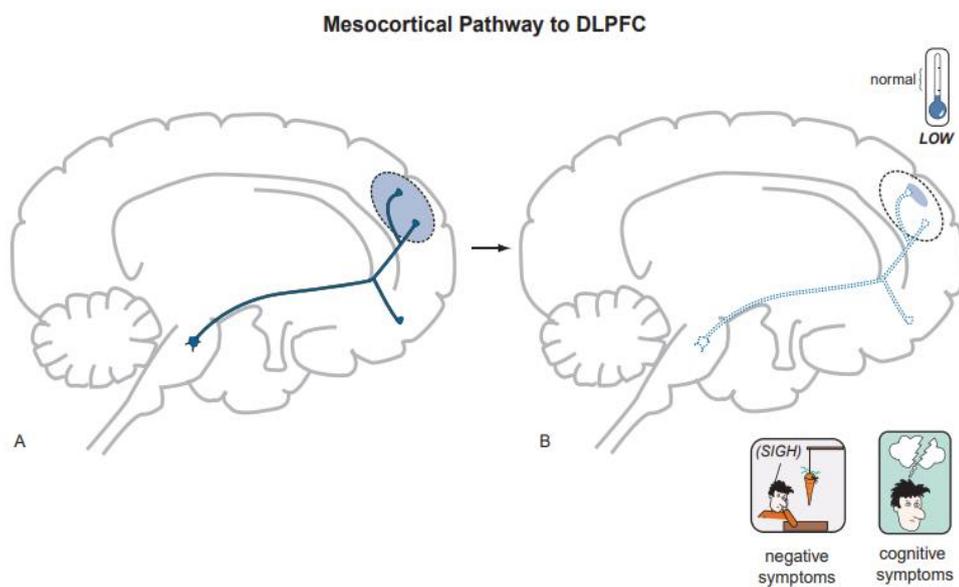
dalam patomekanisme skizofrenia (Emiliani, Sedlak and Sawa, 2014; Kayser and Dalmau, 2016).

Sebagai konsekuensi dari peran inflamasi pada skizofrenia, antibiotik dan agen anti inflamasi telah diuji untuk mengobati penyakit ini tetapi dengan keberhasilan yang agak terbatas. Namun, percobaan 1000 mg per hari aspirin sebagai tambahan pengobatan menunjukkan perbaikan dalam gejala total dan positif Skala Sindrom Positif dan Negatif (PANSS). Pentingnya stres oksidatif pada skizofrenia telah disarankan pada tahun 1930-an tetapi untuk waktu yang lama diremehkan. Studi terbaru menunjukkan bahwa stres oksidatif secara istimewa mempengaruhi interneuron yang dapat dikenakan terapi antioksidan. Selanjutnya, *gray matter* yang kaya lipid juga sensitif terhadap stres oksidatif yang dapat mendasari defisiensi terkait mielin pada skizofrenia (Emiliani, Sedlak and Sawa, 2014; Stępnicki, Kondej and Kaczor, 2018).

2.1.5 Fungsi Kognitif Pada Skizofrenia

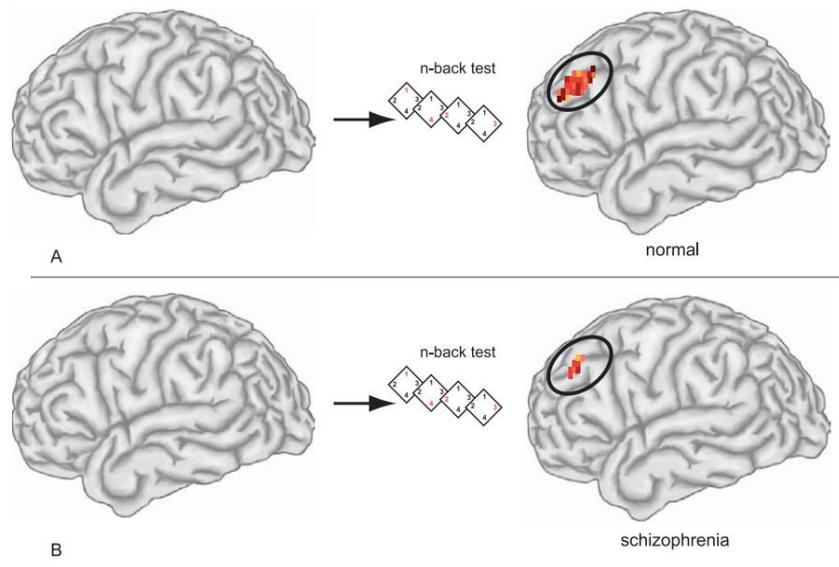
Gangguan fungsi kognitif pada skizofrenia dikaitkan dengan jalur dopaminergik mesokortikal. Jalur ini timbul dari badan sel di *ventral tegmental area* (VTA) ke area korteks prefrontal. Cabang jalur ini ke dorsolateral prefrontal korteks dihipotesiskan untuk mengatur fungsi kognisi dan eksekutif, sedangkan cabang jalur lain ke bagian dari ventromedial prefrontal korteks dihipotesiskan untuk mengatur emosi dan afek. 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 S; 2013)



Gambar 2. Jalur Mesokortikal ke Dorsolateral Prefrontal Korteks.

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 afektifskizofrenia.



Gambar 3

(A) Studi neuroimaging fungsional telah menyarankan bahwa pemrosesan informasi pada skizofrenia tidak normal di daerah otak tertentu. Pemrosesan informasi selama tugas kognitif telah dievaluasi menggunakan tes kembali. Dalam tes varian 0-belakang, peserta melihat nomor di layar dan kemudian menunjukkan nomornya. Dalam tes 1-kembali, peserta diperlihatkan stimulus tetapi tidak merespons; setelah melihat stimulus kedua, peserta kemudian menekan tombol yang sesuai dengan stimulus pertama. Tidak peduli berupa angka apa pun, dengan angka yang lebih tinggi dikaitkan dengan kesulitan yang lebih besar. Melakukan hasil tes kembali dalam aktivasi korteks prefrontal dorsolateral (DLPFC). Tingkat aktivasi menunjukkan seberapa efisien pemrosesan informasi di DLPFC, dengan aktivasi berlebih dan hipoaktivasi terkait dengan pemrosesan informasi yang tidak efisien. (B) Pasien dengan skizofrenia menunjukkan pemrosesan informasi yang tidak efisien selama tantangan kognitif seperti n-tes kembali. Untuk melakukan mendekati normal, individu-individu ini harus merekrut sumber daya saraf yang lebih besar, awalnya mengakibatkan hiperaktivasi korteks prefrontal dorsolateral (DLPFC). Di bawah peningkatan beban kognitif, bagaimanapun, pasien skizofrenia tidak secara tepat terlibat dan mempertahankan DLPFC, dengan hipoaktivasi yang dihasilkan.

Gangguan kognitif adalah fitur inti dari skizofrenia. Memahami sifat dan arah gangguan ini mungkin memiliki implikasi penting untuk pemahaman kita tentang patofisiologi gangguan tersebut. Defisit kognitif sedang hingga parah di beberapa domain, termasuk perhatian, memori kerja, pembelajaran dan memori verbal, dan fungsi eksekutif. Penelitian telah menunjukkan bahwa individu yang didiagnosis dengan skizofrenia mengalami penurunan kognitif dari periode premorbid ke periode post onset. Ada bukti yang jelas untuk defisit kognitif sedang pada anak-anak dan remaja yang kemudian berkembang menjadi skizofrenia, dengan meta-analisis menunjukkan defisit premorbid rata-rata sama dengan 8 poin IQ (SD = 0,5). Defisit kognitif pada orang dewasa yang didiagnosis dengan skizofrenia lebih 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 (Bhandari A et al., 2016; Di Carlo P et al., 2019)

Perhatian yang terganggu dianggap sebagai defisit kognitif utama pada skizofrenia. Individu yang secara genetik cenderung menderita skizofrenia memiliki kemampuan yang buruk untuk mempertahankan perhatian mereka bahkan sebelum episode psikotik pertama. Pada saat pasien mengalami episode psikosis pertama mereka, gangguan perhatian biasanya hadir dan dengan tingkat keparahan sedang (Bhandari A et al., 2016; Di Carlo P et al., 2019).

Ada semakin banyak bukti bahwa disfungsi memori kerja, terutama memori kerja verbal, merupakan defisit inti kognitif pada skizofrenia.

Memori kerja dapat dikonseptualisasikan sebagai kemampuan untuk memelihara dan memanipulasi rangsangan informatif. Berbeda dengan rentang perhatian sederhana, keterampilan ini membawa lebih banyak "beban kognitif" karena tuntutan tambahan untuk memanipulasi informasi. Informasi harus disimpan secara online untuk diproses, tetapi tidak harus ditransfer ke penyimpanan jangka panjang, tidak seperti memori episodik. Gangguan memori verbal cukup umum dan seringkali dalam skala sedang sampai parah pada skizofrenia. Selain itu, defisit ini bukan hanya artefak dari ketidakmampuan untuk menyandikan informasi, seperti yang diamati pada gangguan perhatian. Defisit memori kerja spasial juga sering ditemukan pada skizofrenia. Tugas-tugas ini seringkali mengharuskan subjek untuk menjaga lokasi spasial informasi visual saat melakukan tugas interferensi. Bahkan tuntutan minimal di luar kapasitas perhatian mengakibatkan defisiensi pada pasien skizofrenia. Berbeda dengan memori kerja spasial, bentuk alternatif memori kerja non-verbal yang dikenal sebagai memori kerja objek mengungkapkan defisit pada pasien skizofrenia yang merupakan artefak defisit persepsi daripada masalah dengan sistem memori kerja. Kesulitan pengkodean dan pengaturan informasi ini dapat mempersulit pasien skizofrenia untuk menangani situasi sosial dan interpersonal yang memerlukan perhatian pada berbagai aliran informasi (Di Carlo P et al., 2019; Patel KR et al., 2019)

Penderita skizofrenia mengalami kesulitan berbicara sesuai permintaan. Tes kefasihan verbal (*verbal fluency*) menilai kemampuannya

untuk menghasilkan kata-kata dari kategori fonologis atau semantik tertentu. Tes ini mengungkapkan baik penyimpanan informasi verbal yang buruk serta pengambilan informasi yang tidak efisien dari jaringan semantik. Informasi yang disimpan tidak selalu diambil sebagai akibat dari ketidakmampuan untuk mengakses jaringan semantik dengan benar. Tidak mengherankan, defisit dalam kefasihan verbal dikaitkan dengan fungsi interpersonal yang buruk dan fungsi komunitas (Bhandari A et al., 2016; Di Carlo P et al., 2019).

Pembelajaran yang buruk dan retensi informasi verbal adalah ciri gangguan kognitif pada skizofrenia. Seiring dengan defisit fungsi eksekutif, gangguan kemampuan untuk menyandikan dan menyimpan informasi yang disajikan secara lisan adalah salah satu temuan paling konsisten di seluruh studi penelitian. Defisit ini cenderung lebih parah daripada domain kemampuan kognitif lainnya. Seperti banyak penyakit neuropsikiatri lainnya (dan penuaan normal), dan berbeda dari kondisi demensia, pola defisit pada skizofrenia cenderung menurunkan tingkat pembelajaran selama beberapa percobaan paparan dan ingatan yang buruk dari informasi yang dipelajari, sementara pengkodean informasi tampaknya terhindar seperti yang dibuktikan dengan pengenalan utuh dari rangsangan target dari distraktor. Namun, beberapa pasien dengan perjalanan penyakit kronis dan gangguan fungsional substansial memang menunjukkan defisit dalam pengenalan memori bersama dengan pola global gangguan kognitif yang mendalam dan keterampilan

fungsi yang memburuk. Kinerja memori verbal memprediksi keberhasilan dalam berbagai bentuk terapi verbal dan dikaitkan dengan keberhasilan sosial, adaptif, dan pekerjaan (Bhandari A et al., 2016; Di Carlo P et al., 2019).

Fungsi eksekutif mencakup berbagai proses kognitif yang pada akhirnya menghasilkan perilaku yang bertujuan dan diarahkan pada tujuan. Studi menggunakan instrumen neuropsikologi formal telah menemukan bahwa banyak pasien skizofrenia mengalami kesulitan dengan sebagian besar atau semua proses komponen ini. Misalnya, pasien memiliki waktu yang sulit untuk membentuk kerangka kerja konseptual untuk memahami rangsangan yang ambigu. Jika suatu konsep dipahami, pasien skizofrenia mengalami kesulitan beradaptasi dengan perubahan lingkungan yang memerlukan respons perilaku yang berbeda. Kecenderungan ke arah pemikiran yang tidak fleksibel ini ditemukan dalam sejumlah penelitian dan sangat berhubungan dengan kesulitan pekerjaan. Komponen lain dari fungsi eksekutif yang sering ditemukan terganggu pada skizofrenia adalah fungsi perencanaan. Mungkin karena mereka mencakup begitu banyak proses sub-komponen, tugas-tugas yang berfungsi eksekutif secara konsisten di antara prediktor terbaik dari kinerja fungsional. Fungsi perawatan diri, sosial, interpersonal, komunitas, dan pekerjaan semuanya terkait dengan fungsi eksekutif pada skizofrenia. Yang penting, fungsi eksekutif juga dikaitkan dengan keberhasilan pengobatan. Gangguan dalam domain ini dikaitkan dengan kurangnya

keterlibatan dalam terapi, kepatuhan pengobatan, dan masa tinggal di rumah sakit yang lebih lama (Bhandari A et al., 2016; Di Carlo P et al., 2019).

2.1.5.1 Domain Fungsi Kognitif Pada Penderita Skizofrenia

1. Atensi/Kewaspadaan

Kewaspadaan mengacu pada kemampuan untuk mempertahankan perhatian dari waktu ke waktu. Gangguan di kewaspadaan dapat mengakibatkan kesulitan mengikuti percakapan sosial dan ketidakmampuan untuk mengikuti petunjuk penting mengenai fungsi pengobatan, terapi, atau bekerja. Kegiatan sederhana seperti membaca atau menonton televisi dapat menjadi berat atau tidak memungkinkan. Ulasan literatur telah menyarankan bahwa defisit kewaspadaan pada pasien dengan skizofrenia terkait dengan berbagai aspek *outcome*, termasuk defisit sosial, fungsi komunitas, dan keterampilan akuisisi.

2. Pembelajaran verbal dan memori

Fungsi memori verbal tidak terbatas pada kemampuan berhubungan dengan mempelajari informasi baru, mempertahankan informasi yang baru dipelajari dari waktu ke waktu, dan mengenali materi yang disampaikan sebelumnya. Pasien dengan skizofrenia tidak hanya terganggu pada kemampuan mereka mengingat materi verbal, dibandingkan dengan kontrol mereka juga terganggu pada kemampuan mereka belajar dari waktu ke waktu. Pasien juga mengalami gangguan dalam mengingat materi yang secara verbal

lebih menarik, seperti cerita. Bukti empiris banyak menunjukkan hubungan dari gangguan memori verbal dengan defisit sosial dan pekerjaan pada pasien skizofrenik.

3. Pembelajaran visual dan memori

Karena informasi visual tidak mudah dinyatakan sebagai informasi verbal, hanya sedikit tes yang sensitif terhadap penurunan ini yang berkembang, dan fungsi neurokognitif secara umum telah ditemukan tidak mengalami penurunan nilai sebagai memori verbal. Memori visual telah ditemukan berkorelasi sederhana dengan status pekerjaan, kepemilikan pekerjaan, keberhasilan rehabilitasi psikososial, fungsi sosial, kualitas hidup, dan dengan kapasitas fungsional. Penelitian lain melaporkan tidak ada korelasi yang signifikan.

4. Penalaran dan pemecahan masalah

Meskipun ada banyak tes penalaran dan pemecahan masalah, juga dijelaskan dalam beberapa konteks sebagai fungsi eksekutif, paling terkenal dan sering digunakan dalam penelitian skizofrenia adalah *The Wisconsin Sorting Test* (WCST). Pasien dengan skizofrenia yang mengalami penurunan nilai pada langkah-langkah penalaran dan pemecahan masalah sering mengalami kesulitan beradaptasi dengan dunia yang berubah dengan cepat di sekitar mereka.

5. Kecepatan memproses

Banyak tes neurokognitif membutuhkan subyek untuk memproses informasi dengan cepat dan dapat dikompromikan oleh gangguan dalam kecepatan pemrosesan. Sebuah contoh standar jenis tugas

adalah *Wechsler Adult Intelligence Scale Digit Symbol Test*. Setiap angka (1 sampai 9) dikaitkan dengan symbol sederhana yang berbeda. Relevansi defisit ini jelas ditunjukkan oleh efek dari berkurangnya kecepatan pemrosesan pada kemampuan beberapa pasien skizofrenia untuk tetap pada langkah dengan pekerjaan berorientasi tugas yang sering dipegang oleh pasien dengan skizofrenia. Selain ini, peningkatan latensi respon dalam pengaturan sosial dapat menghambat hubungan sosial.

6. Kefasihan verbal

Kebanyakan penilaian neurokognitif dalam studi pengobatan skizofrenia telah mencantumkan penilaian kefasihan lisan sebagai domain yang terpisah dari fungsi. Pasien skizofrenia tidak hanya menghasilkan kata-kata yang lebih sedikit dibandingkan kontrol normal, tetapi mereka sering menghasilkan contoh yang tidak pantas, seperti menghasilkan contoh yang tidak pantas, seperti kata-kata yang bukan hewan. Gangguan kefasihan lisan dapat merusak fungsi dalam sosial dengan membuat komunikasi sulit dan canggung.

7. Memori segera atau memori kerja

Memori segera mengacu pada kesempatan untuk memiliki keterbatasan informasi secara langsung untuk jangka waktu singkat (biasanya beberapa detik). Mengulangi serangkaian angka (angka ke depan) adalah contoh dari memori langsung. Memori kerja identik dengan memori segera, sedangkan yang lain menggambarkan bahwa itu harus membutuhkan beberapa manipulasi informasi yang sedang

diadakan secara langsung.

Misalnya, mengulangi serangkaian angka dalam urutan terbalik dari yang mereka disajikan (angka belakang) membutuhkan manipulasi aktif karena kebutuhan informasi untuk menjadi diselenggarakan secara langsung dan kemudian mengatur kembali. Defisit memori kerja pada skizofrenia berasal dari korelasi yang kuat bahwa tindakan memori kerja memiliki dengan berbagai domain neurokognitif terganggu lainnya dalam skizofrenia, seperti perhatian, perencanaan, memori dan kecerdasan. Secara kerja neuroanatomi fungsi memori pada primata manusia dan bukan manusia menambah pemahaman kita tentang gangguan dalam memori kerja di skizofrenia. Neuroanatomikal kerja ini telah menyarankan bahwa sirkuit saraf yang meliputi daerah korteks prefrontal memediasi aspek fungsi memori kerja, dan bahwa sirkuit ini mungkin terganggu dalam skizofrenia.

8. Kognisi sosial

Tes sosial persepsi isyarat menggunakan rangsangan yang lebih dinamis yang memerlukan beberapa modalitas sensorik, seperti menonton rekaman video orang berinteraksi. Pasien dengan skizofrenia menunjukkan gangguan konsisten pada tugas-tugas ini. Secara khusus, mereka memiliki lebih banyak kesulitan membedakan tujuan dan niat individu lain dari apa yang mereka kenakan atau katakan. Meskipun berbagai laporan telah menggambarkan hubungan yang kuat antara gangguan neurokognitif umum dan defisit sosial dalam skizofrenia, ada bukti yang berkembang bahwa kognisi sosial berhubungan dengan

gangguan sosial pada skizofrenia, bahkan setelah mengendalikan kinerja pada tugas-tugas neurokognitif.

2.5.2 Tatalaksana Skizofrenia

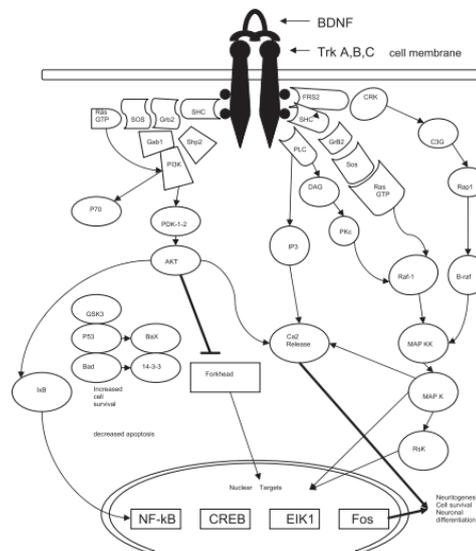
Secara umum tatalaksana skizofrenia dibagi menjadi terapi farmakologi dan non-farmakologi (Stepnicki P et al., 2018). Terapi farmakologi skizofrenia mengalami kemajuan pesat terutama setelah ditemukan obat antipsikotika generasi kedua (APG-II). Obat APG-II mempunyai kelebihan dan keterbasan. Orang dengan 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. *Outcome* jangka panjangnya lebih baik sehingga ia dapat memfasilitasi keberhasilan terapi psikososial dan rehabilitasi. Di samping kelebihannya, APG-II mempunyai keterbatasan yaitu risiko efek samping penambahan berat badan, diabetes dan gangguan kardiovaskuler (Kusumawardani AAA et al., 2011; Kaplan HI et al., 2015).

2.6 BDNF

2.6.2 Tinjauan Umum BDNF

BDNF yang disekresikan dari sistem saraf pusat dan jaringan perifer adalah protein dari keluarga neurotropin, termasuk faktor pertumbuhan saraf, neurotropin-3 dan neurotropin-4/5. Struktur ini

yang disintesis dalam bentuk pre-pro-BDNF di retikulum endoplasma dan yang bergerak ke jaringan trans-golgi melalui badan Golgi, disekresikan sebagai BDNF matang atau pro-BDNF dan disimpan dalam trombosit pada suhu tingkat tinggi. BDNF, dengan sumber neuron, mikroglia dan astrosit di otak, juga disekresikan dari endotel vaskular, limfosit dan otot polos/lurik. Tropomyosin receptor kinase B (TrkB), salah satu reseptor BDNF, berikatan dengan BDNF matang sementara p75 (reseptor faktor pertumbuhan saraf afinitas rendah) berikatan dengan pro-BDNF.(Gökçe, Güneş and Nalçacı, 2019). Pensinyalan monoamina dan pelepasan faktor neurotropik (BDNF) yang diturunkan dari otak.



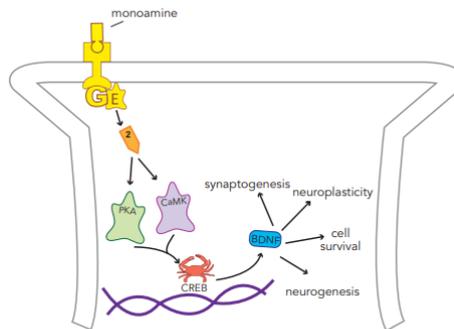
Gambar 3. Efek perlindungan dari aktivasi Reseptor BDNF oleh BDNF.

Berdasarkan Scott Pollack et al.: Neurotrophin Receptor Activators Drug News Perspect 2002, 15(5): 268. TrkA,B,C: Keluarga reseptor neurotrofik A, B, C; SHC homologi Src dan homologi kolagen; SoS Anak tanpa tujuh;

Ras Ros keluarga protein pengikat GTP kecil; GTP guanosin trifosfat; Gab-1 Binder1 terkait Grb2; PLC Fosfolipase-C; CrK Virus tumor ayam n10 pengatur kinase; Rap-1 ang gota keluarga onkogen RAS; B-raf vraf murine sarcoma viral oncogene homolog B1/serine/treonin protein-kinase; DAG diacylglycerol; IP3 inositol trifosfat; GSK3 glikogen sintase kinase 3; p70 sh3 protein 70 kDa yang mengandung domain; BURUK agonis kematian sel terkait BCL2; 14-3-3 fosfolipase A2 sitosol; Forkhead protein kotak forkhead; PI3 Fosfatidilinositol 3; PKD1,2 Polycystyn (saluran kation potensial reseptor transien); AKT Rac-alpha serin/treonin protein-kinase; PKC Protein kinase C; MAPK Proteinkinase teraktivasi mitogen; MAPK Protein-kinase-kinase yang diaktifkan oleh mitogen; Rsk Protein ribosom S6 kinase; NF-kB Faktor Nuklir kappa B; CREB protein pengikat elemen respons cAMP; ELK anggota keluarga onkogen ETS; Fos Fbj murine osteosarcoma homolog onkogen virus.

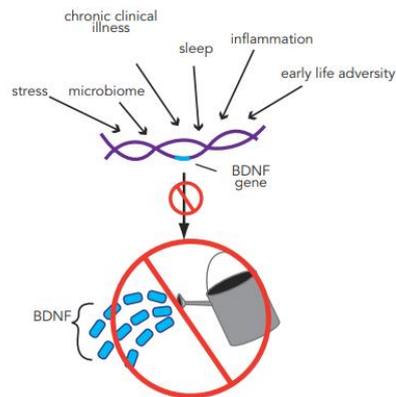
BDNF mendorong pertumbuhan dan perkembangan neuron yang belum matang, termasuk neuron monoaminergik, meningkatkan kelangsungan hidup dan fungsi neuron dewasa, dan membantu menjaga koneksi sinaptik. Karena BDNF penting untuk kelangsungan hidup neuron, penurunan kadar dapat menyebabkan atrofi sel. Dalam beberapa kasus, tingkat BDNF yang rendah bahkan dapat menyebabkan hilangnya sel. Monoamina dapat meningkatkan ketersediaan BDNF dengan memulai kaskade transduksi sinyal yang mengarah pada pelepasannya. Dengan demikian, peningkatan ketersediaan sinaptik monoamina oleh inhibitor reuptake dapat menyebabkan peningkatan hilir faktor neurotropik, efek

molekuler yang akan berkorelasi dalam waktu dengan efek klinis.



Gambar 4. Pensinyalan Monoamina Meningkatkan Pelepasan BDNF, Yang Memodifikasi Persarafan Monoamin

neuroplastisitas kelangsungan hidup sel neurogenesis BDNF



Gambar 5. Faktor genetik dan lingkungan dapat menyebabkan hilangnya faktor neurotropik.

BDNF pertama kali diisolasi dari jaringan otak babi pada tahun 1982 dan terdeteksi dalam darah manusia pada tahun 1995. Telah dilaporkan plasma BDNF telah dikaitkan dengan usia, jenis kelamin, dan indeks massa tubuh. BDNF adalah protein yang mempengaruhi kelangsungan hidup neuron, neurogenesis dan neuroplastisitas di sistem saraf pusat dan

berperan dalam diferensiasi sel, pertumbuhan akson dan dendrit, pembentukan sinaps dan plastisitas sinaptik, serta ekspresi dan pelepasannya terkait dengan aktivitas neuron. BDNF sangat penting untuk pembentukan sinaptik dalam konduksi neuron dopaminergik, glutamatergik dan serotonergik dan proses kognitif. Efek utama BDNF adalah pada fungsi sinaptik dan morfologi neuron dengan cara spesifik wilayah. Ini bertanggung jawab untuk memori jangka pendek dan potensiasi memori jangka panjang dan melakukan tugas-tugas yang berkaitan dengan mengingat, kognisi, keadaan emosional, arah spasial, dan pembelajaran. BDNF messenger RNA (mRNA) telah banyak diamati di hipokampus dan korteks serebral. Vesikel yang mengandung DNF ditemukan di terminal aksonal dan dendrit, dan BDNF juga disekresikan dari astrosit.

Di antara varian genetik pada BDNF manusia, rs6265 mewakili salah satu polimorfisme nukleotida tunggal/*single nucleotide polymorphism* (SNP) yang paling banyak dipelajari dalam genetika psikiatri. Rs6265 terletak dalam domain pro-wilayah BDNF dan menghasilkan substitusi non-sinonim pada kodon 66: C→T/Valine → Metionin (Val66Met). Meskipun terletak di pro-wilayah BDNF yang terbelah, polimorfisme fungsional rs6265 Val66Met memiliki dampak besar pada biologi seluler BDNF. SNP telah dikaitkan dengan perdagangan dan perilaku subseluler BDNF pada manusia dan tikus. Secara historis, bukti empiris menunjukkan alel Met sebagai yang memberikan fenotipe yang kurang menguntungkan baik pada tingkat seluler, struktural, fisiologis, dan perilaku (Di Carlo et al., 2019). Perubahan progresif dalam volume otak pada skizofrenia telah

dikaitkan dengan polimorfisme Val66Met dari gen BDNF. Polimorfisme Val66Met juga telah dikaitkan dengan konsentrasi serum BDNF yang lebih rendah, yang berkorelasi dengan penurunan volume hipokampus. Mengingat kesamaan dalam perubahan otak yang terkait dengan skizofrenia dan polimorfisme Val66Met, telah dikemukakan bahwa genotipe Val66Met dikaitkan dengan skizofrenia (Gören, 2016).

Gen BDNF memiliki struktur yang kompleks meliputi sedikitnya 11 ekson yang berbeda pada manusia, dan 9 pada hewan pengerat, dengan 9 promotor alternatif dalam kedua spesies. Penyesuaian penyambungan alternatif kemungkinan besar terkait dengan lokalisasi spasial-temporal transkrip BDNF dan pada akhirnya dengan perilaku. Memang, telah ditunjukkan bahwa panjang 3'UTR dapat menentukan lokalisasi BDNF penelitian menunjukkan penurunan ekspresi protein BDNF seperti yang dideteksi melalui ELISA dan western blotting pada pasien yang naif obat dengan skizofrenia (Nurjono et al., 2012).

BDNF adalah kandidat yang menjanjikan sebagai biomarker untuk disfungsi dalam sistem neurotransmitter dopaminergik, glutamatergik, dan serotonergik karena tingkat BDNF digabungkan erat dengan sistem neurotransmitter dopaminergik dan glutamatergik. BDNF disintesis oleh sel dopamin dan terlibat dalam pemeliharaan jalur dopaminergik. Penghancuran sel dopamin otak tengah ditemukan untuk mengurangi ekspresi mRNA BDNF yang menunjukkan bahwa sel dopamin sangat penting untuk sintesis mRNA BDNF. Selain itu, BDNF terbukti menjadi

modulator fungsi dopaminergik, dan memicu sensitisasi perilaku dengan mengontrol ekspresi reseptor D1 dan D3 dan mengontrol tonus dopamin pada fungsi limbik. Aktivasi kaskade pensinyalan yang menghubungkan BDNF dan jalur dopaminergik diyakini terjadi melalui mobilisasi kalsium intraseluler yang meningkatkan ekspresi BDNF yang mempercepat pematangan morfologis dan diferensiasi neuron striatal seperti yang ditunjukkan pada otak tikus dewasa. Dalam sistem glutamatergik, BDNF memberikan fungsi neuroproteksi dan neuroaktivasi pada neuron rangsang dan penghambat saat diproduksi di neuron rangsang. Ini meningkatkan pelepasan prasinaps dari neurotransmitter glutamatergik rangsang dan arus pascasinaps rangsang dan mengurangi reseptor dan penghambatan GABA pascasinaps. BDNF mempromosikan pengembangan neuron GABA dan menginduksi ekspresi protein terkait GABA seperti glutamat dekarboksilase 67 dan transporter glutamat 1. Ini mengatur pensinyalan GABAergik di korteks dan wilayah otak lainnya untuk mengontrol plastisitas di korteks visual tikus dan irisan serebelum (Nurjono et al., 2012).

2.6.3 Kadar BDNF Pada Skizofrenia

Diketahui bahwa BDNF bebas melintasi sawar darah otak (Panda et al., 1998). Sesuai dengan pengamatan ini, telah ditunjukkan bahwa kadar BDNF dalam serum perifer sangat berkorelasi dengan CNS konsentrasi (Karege et al., 2002). Namun, beberapa studi mengukur

konsentrasi serum BDNF pada pasien dengan SCZ memiliki menghasilkan hasil yang agak tidak konsisten (Tabel 1). Sebagian besar dari studi melaporkan penurunan yang signifikan dalam kadar serum BDNF dari pasien kronis dan obat-obatan dengan SCZ dibandingkan dengan yang sehat sukarelawan (Grillo et al., 2007; Toyooka et al., 2002; Xiu et al., 2009; Tan et al., 2005; Zhang dkk., 2007; Ikeda dkk., 2008). Demikian pula, penurunan kadar serum BDNF yang nyata juga ditemukan pada episode pertama dan pasien SCZ naif pengobatan bila dibandingkan dengan subyek sehat (Buckley et al., 2007; Palomino et al., 2006; Pirildar dkk., 2004; Rizos dkk., 2008; Chen da et al., 2009). Sebaliknya, lainnya penelitian menunjukkan peningkatan kadar serum BDNF pada pasien dengan SCZ (Gama et al., 2007; Reis et al., 2008) atau belum dapat menunjukkan perbedaan pada pasien bebas obat dan pasien yang naif obat dalam konsentrasi serum BDNF pada pasien dibandingkan dengan kontrol (Huang dan Lee, 2006; Shimizu et al., 2003). Temuan yang kontradiktif ini dapat dikaitkan dengan sampel yang berbeda (tahap penyakit, sub tipe skizofrenia, profil pasien dan pengobatan) dan metodologi digunakan dalam studi. Dalam upaya untuk mengklarifikasi ketidakkonsistenan ini hasil. Hijau dkk. (2011) baru-baru ini meninjau studi yang meneliti BDNF perifer di SCZ dan dinilai secara kualitatif melalui metaanalisis kekokohan temuan yang dilaporkan sebelumnya. Para penulis menemukan penurunan kadar serum BDNF pada obat dan naif obat pasien SCZ. Selain itu, meta-regresi menunjukkan hubungan antara pengurangan BDNF di SCZ dan bertambahnya usia

tetapi tidak ada efek dari dosis obat. Untuk memperkirakan peran yang jelas dari BDNF dalam patofisiologi SCZ lebih banyak studi tentang obat-naif, tidak pernah obat pasien dibutuhkan. (Favalli, G et al 2011).

Author (year)	N controls	N patients	Treatment Status	Patients subtype	BDNF plasma levels in patients compared to controls	p
Toyooka et al. (2002)	62	2 independent groups of 34	M	Chronic	↓	0.004
Tan et al. (2005a)	45	TD 80 WTD 45	M	Chronic	↓	WTD vs controls = 0.002
Zhang et al. (2007)	50	124	M	Chronic	↓	<0.05
Grillo et al. (2007)	25	44	M	Chronic	↓	<0.001
Ikeda et al. (2008)	87	74	M	Chronic	↓	0.00003
Xiu et al. (2009)	323	364	M	Chronic	↓	<0.0001
Buckley et al. (2007)	14	15	DN	FEP	↓	<0.001
Pirildar et al. (2004)	22	22	DF	FEP	↓	<0.001
Palomino et al. (2006)	43	48	M	FEP	↓	<0.05
Rizos et al. (2008)	15	14	DN	FEP	↓	0.034
Chen da et al. (2009)	90	88	DN	FEP	↓	<0.0001
Gama et al. (2007)	26	60	M	Chronic	↑	<0.001
Reis et al. (2008)	20	40	M	Chronic	↑	<0.001
Shimizu et al. (2003)	40	40	15DN/25M	DN/Chronic	NA	NS
Huang and Lee (2006)	96	126	M	Chronic	NA	NS

Gambar 6. Kadar BDNF Plasma pada Skizofrenia

2.7 Risperidone

2.7.2 Farmakokinetik Risperidone

Risperidone adalah antipsikotik atipikal novel pertama. Risperidone diperkenalkan ke pasar pada awal 1990-an, dua puluh tahun setelah pengenalan clozapine. Risperidone adalah turunan benzisoksazol. Risperidone diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian oral. Pada penelitian fase I, risperidone memperlihatkan farmakokinetik linier pada dosis antara 0,5-25 mg/hari. Risperidone dimetabolisme di hati menjadi 9-hidroksi risperidone. 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 risperidone maupun pada 9-hidroksi risperidon. Risperidone 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. Risperidone dimetabolisme oleh enzim hepar yaitu CYP 2D6. Waktu paruhnya bervariasi sesuai aktivitas enzim tersebut. Pada “metabolizer ekstensif”, yaitu pada sekitar 90% orang kulit putih dan 99% orang asia, waktu paruh risperidone adalah sekitar tiga jam. Metabolitnya, 9-hidroksi risperidone, dimetabolisme lebih lambat oleh oksidatif N-dealkilasi. Sebaliknya, “metabolizer buruk” memetabolisme risperidone terutama melalui jalur oksidatif dan waktu paruhnya dapat lebih dari 20 jam (Chien et al., 2013; Stepnicki P et al., 2018)

2.7.3 Farmakodinamika Risperidone

Risperidone 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 risperidone 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-

hidroksirisiperidon, mempunyai afinitas yang sama dengan komponen induknya. Baik risperidone maupun metabolitnya, memperlihatkan afinitas yang tinggi pada reseptor 5-HT 2A pada jaringan otak tikus. Pada manusia terlihat pula pada sel COS-7. Ikatan risperidone terhadap reseptor 5-HT2A adalah 20 kali lebih tinggi bila dibandingkan dengan clozapine dan 170 kali bila dibandingkan dengan haloperidol (Kusumawardani AAA et al., 2011; Eggers A; 2013).

Afinitas risperidone dan 9-hidroksirisiperidon terhadap dopamin D4 dan D2 sama kuatnya bila dibandingkan dengan clozapin dan haloperidol. Tidak ada afinitas risperidone terhadap reseptor asetilkolin muskarinik sedangkan terhadap histaminergik H, derajat afinitasnya adalah sedang. Afinitas risperidone terhadap reseptor α 2 adrenergik relatif lebih tinggi tetapi terhadap reseptor α 1 adrenergik adalah sebanding dengan clorpromazine dan 5-10 kali lebih kuat bila dibandingkan dengan clozapin. Penelitian yang menggunakan positron emission tomography (PET), dilakukan 12-14 jam setelah dosis terakhir risperidone, menunjukkan bahwa okupansi reseptor D2 berkisar antara 63%-89%. Okupansi D2 dengan risperidone, dosis 0,8 mg, adalah 50%. Subjek yang menggunakan risperidone 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-HT2A lebih besar dari 95% terjadi pada risperidone 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 risperidone bila dibandingkan dengan haloperidol dan bermanfaat dalam mengatasi gejala negatif pada skizofrenia. Penelitian yang menggunakan PET menunjukkan bahwa 5-HT₂ sesuai dengan yang dibutuhkan untuk memberikan efek terapeutik (Kusumawardani AAA et al., 2011; Eggers A; 2013).

2.7.4 Dosis dan Interaksi Risperidone Pada Skizofrenia

Untuk preparat oral, risperidone 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 terkendali. Perbaikan dengan risperidone terlihat dalam delapan minggu pertama. Apabila respon risperidone tidak adekuat, dianjurkan untuk menaikkan dosis hingga 8 mg/hari. Responnya lebih cepat daripada haloperidol. Risperidone bisa diberikan sekali sehari dan efektivitasnya sama dengan pemberian dua kali per hari. Dosis untuk orang tua atau penderita parkinson adalah 1 mg/hari atau lebih kecil untuk mencegah terjadinya efek samping. Fluoxetin dan paroksetin menghambat enzim CYP2D6. Kedua obat ini memblokir konversi risperidone menjadi metabolitnya sehingga kadar risperidone dapat meningkat. Sebaliknya,

carbamazepin menginduksi enzim CYP2D6 sehingga meningkatkan konversi risperidone menjadi metabolit 9-hidroksi risperidon. Oleh karena itu, apabila risperidone diberikan bersamaan dengan carbamazepin, dosis risperidone harus ditingkatkan. Peningkatan konsentrasi plasma risperidone dapat meningkatkan risiko efek samping, misalnya terjadi simtom ekstrapiramidal. Risperidone merupakan inhibitor lemah enzim CYP2D6 sehingga pengaruhnya terhadap klirens obat lain tidak begitu bermakna. Orang tua, orang dengan metabolisme buruk, membutuhkan dosis yang lebih rendah (50%-60%) (Azmanova M et al., 2018; Kusumawardani AAA et al., 2011; Eggers A; 2013).

2.8 Donepezil

2.8.1 Farmakokinetik Donepezil

Donepezil hidroklorida adalah inhibitor reversibel dari enzim asetilkolinesterase, yang dikenal secara kimiawi sebagai (\pm) - 2,3 - dihydro- 5, 6 - dimethoxy - 2 - [[1- (phenylmethyl) - piperidiny] - 1H - inden - 1-one hydrochloride. Donepezil hidroklorida didalam literatur farmakologi sering disebut sebagai E2020. Dengan rumus empiris $C_{24}H_{29}NO_3HCl$ dan berat molekulernya 415.96. Donepezil hidroklorida adalah serbuk kristal putih dan bebas larut dalam kloroform, larut dalam air dan asam asetat glasial, sedikit larut dalam etanol dan asetonitril dan praktis tidak larut dalam etil asetat dan n- heksana. Donepezil hidroklorida dipostulasikan untuk menggunakan efek terapeutiknya dengan meningkatkan fungsi kolinergik. Hal ini dilakukan dengan meningkatkan konsentrasi asetilkolin melalui

penghambatan reversibel hidrolisisnya dengan asetilkolinesterase Donepezil diserap dengan baik dengan bioavailabilitas oral relatif 100% dan mencapai konsentrasi plasma puncak dalam 3 sampai 4 jam. Farmakokinetik linier di atas kisaran dosis 1-10mg diberikan sekali sehari. Waktu paruh eliminasi donepezil sekitar 70 jam dan rata-rata jarak plasma jelas (Cl/F) adalah 0,13 L/jam/kg. Setelah pemberian beberapa dosis, donepezil terakumulasi dalam plasma sebesar 4-7 kali lipat dan pada *steady state* dicapai dalam waktu 15 hari. Distribusi volume pada *steady state* adalah 12L/kg dan tercapai dalam 3 minggu setelah terapi dimulai sehingga konsentrasi konsentrasi plasma dan aktivitas farmakodinamik sedikit bervariasi sepanjang hari. Dan absorpsi donepezil hydrochloride tidak dipengaruhi oleh makanan.

Donepezil sekitar 96% terikat pada protein plasma manusia, terutama untuk albumin (sekitar 75%) dan *alpha₁ - acid glycoprotein* (sekitar 21%) konsentrasi di atas kisaran 2-1000 ng/mL.

Donepezil keduanya diekskresikan dalam urin utuh dan dimetabolisme secara ekstensif pada empat metabolit utama, dua di antaranya diketahui aktif, dan sejumlah metabolit minor, yang tidak semuanya diidentifikasi. Donepezil dimetabolisme oleh CYP 450 isoenzim 2D6 dan 3A4 dan mengalami glukuronidasi. Mengikuti penyusunan ¹⁴C-*labeled* donepezil, radioaktivitas plasma, dinyatakan sebagai persentase dosis yang diberikan, terutama sebagai donepezil utuh (53%) dan sebagai *6-O-desmethyl* donepezil (11%), yang telah dilaporkan menghambat

AChE sampai tingkat yang sama dengan donepezil *in vitro* dan ditemukan dalam plasma pada konsentrasi sama dengan sekitar 20% dari donepezil. Sekitar 57% dan 15% dari total radioaktif ditemukan dalam urin dan *feces*, masing-masing, selama 10 hari, sementara 28% tetap tidak dapat pulih, dengan sekitar 17% dosis donepezil *recovered* dalam urin sebagai obat yang tidak berubah.

Donepezil adalah penghambat AChE selektif yang reversibel, kerja lama, tanpa penghambatan BuChE. Donepezil menghambat AChE di neuron kolinergik pra dan pasca sinaptik, dan di area lain dari sistem saraf pusat di luar neuron kolinergik di mana enzim ini tersebar luas. Kerja sistem saraf pusatnya meningkatkan ketersediaan ACh di tempat yang tersisa yang biasanya dipersarafi oleh neuron kolinergik, tetapi yang sekarang menderita defisiensi ACh karena neuron kolinergik presinaptik mati. Donepezil juga menghambat AChE di perifer, dimana aksinya di saluran gastrointestinal (GI) dapat menghasilkan efek samping GI. Donepezil memiliki sebagian besar efek samping GI.

2.8.2 Farmakodinamik Donepezil

Asetilkolin: Sintesis, Metabolisme, Reseptor, dan Jalur Asetilkolin dibentuk di neuron kolinergik dari dua prekursor: kolin dan asetil koenzim A (AcCoA). Kolin berasal dari makanan dan sumber intraneuronal, dan AcCoA dibuat dari glukosa di mitokondria neuron. Kedua substrat ini berinteraksi dengan enzim sintetik choline acetyltransferase (ChAT) untuk menghasilkan neurotransmitter acetylcholine (ACh). Kerja ACh diakhiri oleh salah satu dari dua enzim, baik asetilkolinesterase (AChE) atau

butirilcholinesterase (BuChE), kadang-kadang juga disebut “pseudocholinesterase” atau “kolinesterase nonspesifik”. Kedua enzim mengubah ACh menjadi kolin, yang kemudian diangkut kembali ke neuron kolinergik prasinaps untuk disintesis ulang menjadi ACh. Meskipun AChE dan BuChE dapat memetabolisme ACh, keduanya sangat berbeda karena dikodekan oleh gen yang terpisah dan memiliki distribusi jaringan dan pola substrat yang berbeda. Mungkin ada efek klinis yang berbeda dari penghambatan kedua enzim ini juga. Kadar AChE yang tinggi terdapat di otak, terutama pada neuron yang menerima input ACh. BuChE juga ada di otak, terutama di sel glial, beberapa inhibitor kolinesterase secara spesifik menghambat AChE, sedangkan yang lain menghambat kedua enzim. AChE dianggap sebagai enzim kunci untuk menonaktifkan ACh di kolinergik sinapsis, meskipun BuChE dapat melakukan aktivitas ini jika ACh berdifusi ke glia terdekat. AChE juga ada di usus, otot rangka, sel darah merah, limfosit, dan trombosit. BuChE juga ada di usus, plasma, otot rangka, plasenta, dan hati. BuChE mungkin ada di beberapa neuron tertentu, dan mungkin juga ada di plak A β . ACh yang dilepaskan dari neuron sistem saraf pusat dihancurkan terlalu cepat dan terlalu lengkap oleh AChE untuk tersedia untuk transportasi kembali ke neuron presinaptik; namun, kolin yang dibentuk oleh pemecahan ACh siap diangkut kembali ke terminal saraf kolinergik presinaptik oleh transporter yang mirip dengan transporter untuk neurotransmiter lain. Transmitters sudah dibahas sebelumnya dalam hubungannya dengan norepinefrin, dopamin,

dan neuron serotonin. Setelah kembali ke terminal saraf presinaptik, ia dapat didaur ulang menjadi sintesis ACh baru. Setelah disintesis di neuron presinaptik, ACh disimpan dalam vesikel sinaptik setelah diangkut ke dalam vesikel ini oleh transporter vesikular untuk ACh (VAChT), analog dengan transporter vesikular untuk monoamina dan neurotransmiter lainnya. Ada banyak reseptor untuk ACh. Subtipe utama adalah subtipe nikotinik dan muskarinik dari reseptor kolinergik. Secara klasik, reseptor muskarinik dirangsang oleh muskarin alkaloid jamur dan reseptor nikotinat oleh nikotinat alkaloid tembakau. Reseptor nikotinik semuanya ligan-gated, onset cepat, dan saluran ion rangsang diblokir oleh curare. Reseptor muskarinik, sebaliknya, adalah G-proteinlinked, dapat menjadi rangsang atau penghambatan, dan banyak yang diblokir oleh atropin, skopolamin, dan apa yang disebut "antikolinergik" terkenal yang dibahas di seluruh teks ini. Baik reseptor nikotinik dan muskarinik telah dibagi lagi menjadi banyak subtipe reseptor. Reseptor muskarinik memiliki lima subtipe, M1, M2, M3, M4, dan M5. Reseptor M1, M3, dan M5 merupakan stimulator untuk pengiriman pesan kedua di bagian hilir, dan juga pascasinaps pada sinapsis kolinergik. Reseptor M2 dan M4 menghambat pengiriman pesan kedua hilir dan presinaptik, berfungsi sebagai autoreseptor, menghambat pelepasan asetilkolin lebih lanjut setelah terbentuk di sinaps. Reseptor M4 dianggap juga postsinaptik di beberapa area otak. Reseptor M1 dianggap sebagai kunci fungsi memori di hipokampus dan neokorteks, di mana ia dapat memfasilitasi pelepasan

dopamin, sedangkan reseptor M4 dianggap terlibat dalam mengatur neuron dopamin tegmental ventral untuk menghambat pelepasan dopamin di jalur mesolimbik dan mengurangi psikosis. Dalam Bab 5, kami secara singkat menyebutkan bahwa studi praklinis dan postmortem pada pasien dengan skizofrenia menunjukkan bahwa perubahan kolinergik sentral mungkin menjadi kunci patofisiologi dari kedua kognisi dan gejala positif skizofrenia dengan agonis reseptor M4 mengurangi psikosis dan dengan agonis reseptor M1 meningkatkan kognisi. Xanomeline, sebagai agonis M4/M1, menurunkan pelepasan sel dopamin di area tegmental ventral dalam studi praklinis dan meningkatkan gejala positif psikosis dalam studi klinis awal skizofrenia. Obat yang sama atau obat lain yang bekerja dengan mekanisme serupa secara teoritis dapat mengurangi gejala psikotik dan kognitif pada AD. Reseptor muskarinik M2 dan M4 juga dapat hadir pada neuron non-kolinergik yang melepaskan neurotransmitter lain seperti GABA dan glutamat. Ketika ACh berdifusi menjauh dari sinapsnya untuk menempati heteroreseptor prasinaps ini, ia dapat memblokir pelepasan neurotransmitter di sana (misalnya, GABA atau glutamat). Sejumlah subtipe reseptor nikotinik juga ada di otak, dengan subtipe yang berbeda di luar otak di otot rangka dan ganglia. Dua dari reseptor kolinergik nikotinik sistem saraf pusat yang paling penting adalah subtipe dengan semua subunit 7, dan subtipe dengan subunit 4 dan 2. Subtipe $4\beta 2$ adalah postsinaptik dan memainkan peran penting dalam mengatur pelepasan dopamin di nukleus accumbens. Ini dianggap sebagai target

utama nikotin dalam rokok, dan berkontribusi pada sifat tembakau yang memperkuat dan membuat ketagihan. Reseptor kolinergik nikotinic alfa-7 dapat berupa prasinaps atau pascasinaps. Ketika mereka pascasinaps, mereka mungkin menjadi mediator penting dari fungsi kognitif di korteks prefrontal. Ketika mereka berada di presinaptik dan pada neuron kolinergik, mereka tampaknya memediasi proses pelepasan "maju-maju" di mana ACh dapat memfasilitasi pelepasannya sendiri dengan menempati reseptor nikotinic 7 prasinaptik. Lebih lanjut, reseptor nikotinic 7 terdapat pada neuron yang melepaskan neurotransmitter lain, seperti neuron dopamin dan glutamat. Ketika ACh berdifusi menjauh dari sinapsnya untuk menempati heteroreseptor prasinaps ini, ia memfasilitasi pelepasan neurotransmitter di sana (misalnya, dopamin atau glutamat). Sama seperti yang dijelaskan dalam bab sebelumnya untuk saluran ion ligandgated lainnya seperti reseptor GABA tampaknya reseptor kolinergik nikotinic berpintu ligan juga diatur oleh modulator alosterik. Reseptor muskarinik juga dapat dimodulasi oleh modulator alosterik positif (tidak ditampilkan). Modulator alosterik positif (PAM) telah dikarakterisasi dengan baik untuk reseptor nikotinic di otak; memang, penghambat kolinesterase galantamine yang digunakan pada DA memiliki mekanisme terapeutik kedua sebagai PAM untuk reseptor nikotinic seperti yang dijelaskan untuk agen ini di bawah ini. Badan sel dari beberapa jalur kolinergik muncul dari batang otak dan diproyeksikan ke banyak daerah otak, termasuk korteks prefrontal, otak depan basal, talamus, hipotalamus,

amigdala, dan hipokampus. Jalur kolinergik lainnya memiliki badan selnya di otak depan basal, diproyeksikan ke korteks prefrontal, amigdala, dan hipokampus, dan dianggap sangat penting untuk memori. Serat kolinergik tambahan di ganglia basalis tidak diilustrasikan.

2.8.2 Dosis dan Interaksi Donepezil Pada Skizofrenia

Disfungsi kognitif progresif adalah karakteristik umum yang terkait dengan skizofrenia. penggunaan dari donepezil telah dievaluasi untuk perbaikan defisit kognitif ini. Dasar hipotesis potensi efektivitas donepezil dalam skizofrenia adalah bahwa defisit kognitif dianggap disebabkan oleh pengurangan kolinergik pada muskarinik dan nikotinik reseptor (Stryjer et al., 2003). (Kolinergik nikotinik) reseptor terlibat dalam proses sensorik pemrosesan informasi.) Sampai saat ini, hasil dari berbagai percobaan donepezil telah dicampur. Penggunaan gabungan pengobatan donepezil dan antipsikotik dikaitkan dengan peningkatan fungsi kognitif sebagai tercermin dari peningkatan skor pada MMSE, CGI, dan penilaian lain yang mengukur pembelajaran verbal (Erickson et al., 2005; Howard, Thornton, Altman, & Honer 2002; Stryjer dkk., 2003). Selain itu, fMRI penelitian telah mengevaluasi efek donepezil pada otak aktivitas. Risch dkk. (2001) menemukan peningkatan aktivasi korteks prefrontal dan ganglia basalis, dan perbaikan pada penilaian kognitif biasanya digunakan untuk menilai AD seperti Alzheimer's Disease Assessment.

2.9 SCoRSVi (Schizophrenia Cognition Rating Scale Versi Indonesia)

SCoRSVi (Schizophrenia Cognition Rating Scale Versi Indonesia) adalah penilaian dalam bentuk wawancara untuk menilai fungsi kognitif yang melibatkan pasien dan informan. SCoRSVi awalnya dikembangkan pada tahun 2001 di Duke University Medical Center oleh VeraSci CEO dan Co-Founder Dr. Richard Keefe dan dilisensikan melalui VeraSci. ScoRS terdiri 20 item penilaian klinis berbasis wawancara yang mengevaluasi defisit kognitif dan sejauh mana defisit kognitif ini mengganggu fungsi pasien sehari-hari. Adapun fungsi kognitif yang dinilai disini meliputi fungsi memori, memori kerja, perhatian, penalaran dan pemecahan masalah, bahasa serta keterampilan motorik. (Keefe et al, 2006).

Validasi tes SCoRS di Indonesia dilakukan dengan menggunakan konsep WHO yang terdiri atas 7 langkah. Dari hasil pengujian validitas didapatkan bahwa semua nilai koefisien korelasi item dengan skor total (r_{iT}) > nilai korelasi tabel (0,285) yang berarti item pertanyaan pada variabel penilaian modifikasi SCoRSVi dinyatakan valid. Sedangkan hasil pengujian reabilitas instrumen penelitian diketahui bahwa nilai Cronbach's Alpha > 0,6. Dengan demikian item pertanyaan pada variabel penelitian modifikasi ScoRS dinyatakan reliabel atau konsisten dalam mengukur variabel. (Chia et al., 2010).