

**TESIS**

**PENGARUH PEMBERIAN PIRACETAM TERHADAP FUNGSI  
KOGNITIF DAN KADAR HOMOVANILIC ACID PADA PASIEN  
SKIZOFRENIA YANG DITERAPI DENGAN RISPERIDONE**

**Disusun dan Diajukan Oleh**

**FEBRY**

**C065191001**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1**

**KEDOKTERAN JIWA**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2023**

**PENGARUH PEMBERIAN PIRACETAM TERHADAP FUNGSI  
KOGNITIF DAN KADAR HOMO VANILIC ACID PADA PASIEN  
SKIZOFRENIA YANG DITERAPI DENGAN RISPERIDONE**

**KARYA AKHIR**

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1  
KEDOKTERAN JiWA**

**Disusun dan Diajukan oleh**

**FEBRY**

**Kepada**

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

**LEMBAR PENGESAHAN**

**PENGARUH PEMBERIAN PIRACETAM TERHADAP FUNGSI KOGNITIF  
DAN KADAR HOMOVANILIC ACID PADA PASIEN SKIZOFRENIA YANG  
MENDAPATKAN TERAPI RISPERIDONE**

*The Effect Of Piracetam Supplementation On Cognitive Function And Homovanilic Acid  
Levels In Schizophrenic Patients Treated With Risperidone*

Disusun dan Diajukan oleh:

**FEBRY**

**C065191001**

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Kedokteran Jiwa  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal **11 Juli 2023**

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama

  
Dr. dr. Sonny Teddy Lisal, Sp.KJ  
NIP. 19700114 200112 2 001

Pembimbing Pendamping

  
dr. Irma Santy, Sp.KJ  
NIP. 19690930 200003 2 001

Ketua Program Studi

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

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

  
Prof. DR. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, SpPD, K-GH, SpGK, FINASIM  
NIP. 19680530 199603 2 001

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : dr. Febry

NIM : C065191001

Program Studi : Spesialis Kedokteran Jiwa

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis yang saya susun yang berjudul "**Pengaruh Pemberian Piracetam Terhadap Fungsi Kognitif Dan Kadar Homovanilic Acid Pada 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, 23 September 2023

Yang menyatakan,

 dr. Febry

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kita panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Kuasa, karena atas berkat dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “Pengaruh Pemberian Piracetam Terhadap Fungsi Kognitif Dan Kadar *Homovanilic Acid* Pada Pasien Skizofrenia Yang Dierapi Dengan Risperidone” sebagai salah satu persyaratan dalam Ujian Akhir Nasional / *National Board Examination* (NBE) dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kedokteran Jiwa.

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

Pada kesempatan ini pula saya 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-K.GH, Sp.GK, FINASIM** atas pelayanan dan bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama mengikuti program pendidikan.
3. Kepala Kepala Pusat Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas

Kedokteran Universitas Hasanuddin, **Dr. dr. Andi 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 pembimbing utama tesis ini **Dr. dr. Sonny T Lisal, Sp.KJ** dan Sekretaris 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 masukan, arahan, bantuan, perhatian, bimbingan, dan dorongan motivasinya yang tak kenal lelah selama proses pendidikan dan penyusunan tesis ini.
6. Sekretaris Program Studi Spesialis Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, **dr. Erlyn Limoa, Sp.KJ, Ph.D** yang banyak memberikan masukan, bantuan, arahan, perhatian, bimbingan dan motivasinya yang tidak kenal lelah kepada penulis selama proses pendidikan.
7. Pembimbing pendamping tesis **dr. Irma Santy, SpKJ** serta penguji tesis ini **dr. Rinvil Renaldi, M. Kes, SpKJ(K)** yang banyak memberikan masukan, arahan dan bimbingannya, dan **Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS** sebagai Pembimbing Metodologi

Penelitian, serta **Dr. dr. Audry Devisanty Wuysang, M.Si, Sp.S(K)** sebagai Penguji, yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga 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)**, **dr. Theodorus Singara, Sp.KJ (K)** yang bijaksana dan selalu menjadi panutan, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan selama masa pendidikan. Terima kasih untuk semua ajaran, bimbingan, nasehat dan dukungan yang diberikan selama masih hidup.
9. Seluruh supervisor, staf dosen dan staf administrasi Prodi Ilmu Kedokteran Jiwa FK UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan motivasi kepada saya selama pendidikan.
10. Kedua orang tua saya bapak **Drs. Daud Kondorura** dan ibu **Dra. Nelly Barrang Simon** atas kasih sayang, dukungan dan terutama doa yang senantiasa diberikan sehingga bisa melewati masa pendidikan ini. Istri tercinta **Pujisyukur Ilona Patricia Tumakaka, SE** dan anak tersayang **Jason Faithfil Kondorura** atas dukungan, semangat dan doa yang selalu diberikan.
11. Teman-teman seangkatan, **dr. Nur Insani Abbas**, **dr. Bambang Purnomo**, **dr Lutfi Jauhari**, dan **dr. Ardiansyah** yang bersama-sama selama pendidikan, dalam keadaan suka maupun duka, dengan

rasa persaudaraan saling membantu dan saling memberikan semangat selama masa pendidikan.

12. Seluruh responden penelitian yang telah turut dalam penelitian ini serta pihak RSKD Dadi Provinsi Sulawesi Selatan dan RSPTN UNHAS atasbantuannya selama masa penelitian.
13. Rekan Residen Psikiatri FK UNHAS yang telah memberikan dukungan dan bantuan selama masa pendidikan.
14. Pihak-pihak yang penulis tidak dapat sebutkan namanya satu persatu, yang telah memberikan bantuan dalam berbagai hal.

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

Makassar, 23 September 2023



Febry



## ABSTRAK

**Latar Belakang :** Penelitian mengenai pengaruh efek piracetam terhadap fungsi kognitif dan kadar HVA plasma dalam pengobatan skizofrenia pada manusia belum pernah dilakukan sebelumnya. Adanya penemuan yang bermakna pada penelitian ini dapat memberikan informasi mengenai optimalisasi tatalaksana farmakologi pada pasien skizofrenia dengan menambahkan piracetam dan pada akhirnya akan memperbaiki prognosis gangguan. Salah satu alat pengukuran yang sederhana dan akurat dalam memprediksi prognosis pengobatan dan prognosis fungsi kognitif dari skizofrenia adalah HVA.

**Tujuan:** mengetahui pengaruh pemberian piracetam terhadap fungsi kognitif dan kadar homovanilic acid pada pasien skizofrenia yang diterapi dengan risperidon.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental, menggunakan desain penelitian pra dan pasca tes dengan pemilihan kelompok acak, yang mana pengukuran variabel dilakukan sebelum dan setelah perlakuan. dilakukan di RSKD Dadi Provinsi Sulsel dan pengujian sampel dilakukan di Laboratorium Penelitian RSPTN UNHAS. Sampel penelitian adalah pasien Skizofrenia menjalani rawat inap yang mendapat risperidon dosis terapi sebanyak 20 orang kelompok perlakuan dan 20 kelompok kontrol. Subjek penelitian diukur dengan Moca-Ina pada pekan 0 & 8 dimana untuk kelompok perlakuan (mendapatkan risperidon 2-4 mg/hari dan *Piracetam* 2400 mg oral/hari) dan kelompok kontrol (mendapat risperidon 2-4 mg/hari) selama 8 minggu. Dilakukan dua kali pengukuran kadar *Homovanilic Acid* dengan ELISA pada kedua kelompok yaitu pada awal pekan 0 dan akhir pekan ke 8.

**Hasil:** Peningkatan signifikan nilai MoCA-Ina antara sebelum dan sesudah 8 minggu pada masing-masing kelompok perlakuan dan kontrol dengan nilai  $p < 0,05$ , namun untuk perbandingan diantara kedua kelompok tampak peningkatan yang lebih signifikan untuk nilai MoCA-Ina pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol dengan nilai  $p = 0,015 (< 0,05)$ . Kadar *homovanilic acid* plasma meningkat pada kelompok perlakuan sebesar  $306,17 \pm 52,94$ , namun tidak ada perbedaan signifikan antara sebelum dan sesudah

perlakuan  $p = 0,065 (> 0,05)$ . Tidak ada korelasi secara langsung antara kadar *homovanilic acid* plasma dan fungsi kognitif dengan nilai  $P > 0,05$ .

**Kesimpulan:** Penambahan Piracetam oral 2400 mg/hari dan risperidone 2-4mg/hari selama 8 minggu mampu memperbaiki fungsi kognitif yang lebih baik dibandingkan hanya dengan terapi risperidon saja, meski sedikit meningkatkan kadar *Homofanilic Acid*.

**Kata kunci:** Fungsi Kognitif, *Homofanilic Acid*, Skizofrenia

## ABSTRACT

**Febry.** The effect of Piracetam supplementation on cognitive function and homofanilic acid levels in schizophrenic patients treated with risperidone.

**Background:** Study of the supplementation of piracetam on cognitive function and plasma HVA levels in the treatment of schizophrenia in humans had never been conducted before. Meaningful findings in this study could provide information about optimizing pharmacological management in schizophrenic patients by adding piracetam and ultimately will improve the prognosis of the disorder. One of the simple and accurate tools for predicting the cognitive function and the prognosis of schizophrenia treatment is HVA level.

**Objective:** to determine the effect of piracetam supplementation on cognitive function and homovanillic acid levels in schizophrenic patients treated with risperidone.

**Method:** This study was experimental study, using a pre- and post-test study design with random group selection, in which variable measurements were carried out before and after treatment, conducted at RSKD Dadi South Sulawesi Province and the blood testing were send to the Research Laboratory of RSPTN UNHAS. The study subject were hospitalized schizophrenia patients who received a therapeutic dose of risperidone as many as 20 subject in treatment groups and 20 subject in control groups. The Moca-Ina were measure at weeks 0 & 8 eather in treatment group (who received Piracetam 2400 mg / day and risperidone 2-4 mg / day) and the contol group (who received risperidone 2-4 mg / day) for 8 weeks. Two measurements of Homovanilic Acid levels with ELISA were carried out in both groups, namely at the beginning of week 0 and weekend 8.

**Results:** MoCA-Ina values were significantly high in both grups with  $p < 0.05$ , where the treatment group was higer than the control group with  $p = 0.015 (< 0.05)$ . Plasma homovanilic acid levels was increased in the treatment group, but there was no significant difference between before and after treatment  $p = 0.065 (> 0.05)$ . There was no direct correlation between plasma homovanilic acid levels and cognitive function with  $p > 0.05$ .

**Conclusion:** supplementation of oral Piracetam 2400 mg/day and risperidone for 8 weeks, was better to improve cognitive function than risperidone alone, there was also a slight increases homofanilic acid levels.

**Keywords:** Cognitive Function, Homofanilic Acid, Schizophrenia

## DAFTAR ISI

|                                      |       |
|--------------------------------------|-------|
| LEMBAR PENGESAHAN .....              | ii    |
| PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR..... | iv    |
| KATA PENGANTAR .....                 | v     |
| ABSTRAK .....                        | xv    |
| ABSTRACT.....                        | ix    |
| DAFTAR ISI .....                     | xvi   |
| DAFTAR TABEL .....                   | xviii |
| DAFTAR GAMBAR.....                   | xv    |
| DAFTAR BAGAN .....                   | xiv   |
| BAB I PENDAHULUAN .....              | 1     |
| 1.1 Latar Belakang.....              | 1     |
| 1.2 Rumusan Masalah .....            | 4     |
| 1.3 Tujuan Penelitian .....          | 5     |
| 1.3.1 Tujuan Umum.....               | 5     |
| 1.3.2 Tujuan Khusus .....            | 5     |
| 1.4 Hipotesis Penelitian .....       | 5     |
| 1.5 Manfaat Penelitian .....         | 6     |
| 1.5.1 Manfaat Praktis .....          | 6     |
| 1.5.2 Manfaat Teoritis.....          | 6     |
| 1.5.3 Manfaat Metodologik .....      | 6     |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....        | 7     |

|                                                  |                                                                                         |    |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.1                                              | Skizofrenia .....                                                                       | 7  |
| 2.1.1                                            | Definisi Skizofrenia.....                                                               | 7  |
| 2.1.2                                            | Fungsi kognitif pada Skizofrenia.....                                                   | 7  |
| 2.1.3                                            | Patofisiologi Skizofrenia .....                                                         | 9  |
| 2.1.4                                            | Diagnosis Skizofrenia.....                                                              | 20 |
| 2.1.5                                            | Penatalaksanaan Skizofrenia.....                                                        | 22 |
| 2.1.6                                            | Mekanisme Neuronal yang Mendasari Tindakan<br>Antipsikotik dari Reseptor Glutamat ..... | 28 |
| 2.1.7                                            | Peran Interaksi Glutamat-Dopamin dalam Pengobatan<br>Skizofrenia.....                   | 31 |
| 2.2                                              | Terapi Risperidon pada Skizofrenia .....                                                | 34 |
| 2.2.1                                            | Farmakokinetik Risperidon .....                                                         | 34 |
| 2.2.2                                            | Farmakodinamika Risperidon.....                                                         | 35 |
| 2.2.3                                            | Dosis dan Interaksi Risperidon Pada Skizofrenia.....                                    | 35 |
| 2.2.4                                            | Indikasi dan Kontraindikasi Risperidon.....                                             | 36 |
| 2.2.5                                            | Efek Samping Risperidon .....                                                           | 37 |
| 2.2.6                                            | Mekanisme Risperidon Pada Skizofrenia .....                                             | 37 |
| 2.3                                              | Piracetam.....                                                                          | 38 |
| 2.3.1                                            | Definisi dan Struktur Kimia Piracetam .....                                             | 38 |
| 2.3.2                                            | Pengaruh Piracetam pada Skizofrenia terhadap<br>Fungsi Kognitif.....                    | 39 |
| 2.3.3                                            | Dosis dan efek samping piracetam.....                                                   | 42 |
| 2.4                                              | Homovanilic Acid .....                                                                  | 43 |
| 2.4.1                                            | Definisi Homovanilic Acid .....                                                         | 43 |
| 2.4.2                                            | Peran Homovanilic Acid plasma pada Skizofrenia ...                                      | 45 |
| 2.4.3                                            | Efek Terapi piracetam pada Kadar Homovanilic Acid<br>pada Skizofrenia.....              | 48 |
| 2.5                                              | Skala <i>Montreal Cognitive Assessment</i> versi Indonesia<br>(MoCA-Ina).....           | 49 |
| BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP ..... |                                                                                         | 51 |
| 3.1                                              | Kerangka Teori .....                                                                    | 51 |

|                                 |                                                                                                     |    |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.2                             | Kerangka Konsep .....                                                                               | 52 |
| BAB IV METODE PENELITIAN .....  |                                                                                                     | 53 |
| 4.1                             | Desain Penelitian .....                                                                             | 53 |
| 4.2                             | Waktu dan Tempat Penelitian .....                                                                   | 53 |
| 4.3                             | Populasi dan Sampel Penelitian .....                                                                | 53 |
| 4.3.1                           | Populasi Penelitian.....                                                                            | 53 |
| 4.3.2                           | Sampel Penelitian.....                                                                              | 53 |
| 4.3.3                           | Perkiraan Besar Sampel .....                                                                        | 54 |
| 4.3.4                           | Cara Pengambilan Sampel.....                                                                        | 54 |
| 4.4                             | Jenis Data Dan Instrumen Penelitian .....                                                           | 56 |
| 4.4.1                           | Jenis Data.....                                                                                     | 56 |
| 4.4.2                           | Instrumen Penelitian .....                                                                          | 56 |
| 4.5                             | Manajemen Penelitian .....                                                                          | 56 |
| 4.5.1                           | Pengumpulan Data.....                                                                               | 56 |
| 4.5.2                           | Teknik Pengolahan Data.....                                                                         | 58 |
| 4.5.3                           | Penyajian Data .....                                                                                | 58 |
| 4.6                             | Etik Penelitian .....                                                                               | 58 |
| 4.7                             | Identifikasi dan Klasifikasi Variabel .....                                                         | 59 |
| 4.8                             | Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....                                                     | 59 |
| 4.8.1                           | Definisi Operasional.....                                                                           | 59 |
| 4.8.2                           | Kriteria Objektif.....                                                                              | 61 |
| 4.9                             | Alur Penelitian.....                                                                                | 62 |
| BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN..... |                                                                                                     | 63 |
| 5.1                             | Hasil Penelitian .....                                                                              | 63 |
| 5.1.1.                          | Karakteristik subyek penelitian .....                                                               | 63 |
| 5.1.2.                          | Hasil fungsi kognitif pasien skizofrenia antara sebelum dan sesudah terapi.....                     | 64 |
| 5.1.3.                          | Hasil kadar homovanilic acid plasma pasien skizofrenia antara sebelum dan sesudah terapi.....       | 66 |
| 5.1.4.                          | Perbandingan perubahan fungsi kognitif pasien skizofrenia antara kelompok perlakuan dan kontrol ... | 68 |

|                                                                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 5.1.5. Perbandingan perubahan kadar homovanilic acid plasma pasien skizofrenia antara kelompok perlakuan dan kontrol.....     | 69 |
| 5.1.6. Korelasi homovanilic acid plasma dan perubahan fungsi kognitif pada pasien dengan terapi risperidon dan piracetam..... | 70 |
| 5.2 Pembahasan.....                                                                                                           | 71 |
| BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN .....                                                                                             | 79 |
| 6.1 Kesimpulan .....                                                                                                          | 79 |
| 6.2 Saran .....                                                                                                               | 80 |
| DAFTAR PUSTAKA.....                                                                                                           | 81 |
| LAMPIRAN.....                                                                                                                 | 90 |

## DAFTAR TABEL

|          |                                                                                                                           |    |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabel 1. | Obat antipsikotik yang tersedia saat ini.....                                                                             | 24 |
| Tabel 2. | Dosis penggunaan antipsikotik.....                                                                                        | 24 |
| Tabel 3. | Dosis dan cara pemberian risperidon pada skizofrenia<br>berdasarkan populasi.....                                         | 36 |
| Tabel 4. | Karakteristik subyek penelitian.....                                                                                      | 63 |
| Tabel 5. | Perbandingan fungsi kognitif pasien skizofrenia antara sebelum<br>dan sesudah terapi.....                                 | 64 |
| Tabel 6. | Perbandingan kadar homovanilic acid plasma pasien<br>skizofrenia antara sebelum dan sesudah terapi.....                   | 66 |
| Tabel 7. | Perbandingan perubahan fungsi kognitif pasca terapi antara<br>kelompok perlakuan dan kontrol .....                        | 68 |
| Tabel 8. | Perbandingan perubahan kadar homovanilic acid plasma pasca<br>terapi antara kelompok perlakuan dan kontrol .....          | 69 |
| Tabel 9. | Korelasi kadar homovanilic acid plasma dan perubahan fungsi<br>kognitif pasca terapi risperidon dan terapi piracetam..... | 70 |

## DAFTAR GAMBAR

|            |                                                                                                                       |    |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Gambar 1.  | Jalur dopamin di otak.....                                                                                            | 10 |
| Gambar 2.  | Skema sinaps glutamatergik .....                                                                                      | 12 |
| Gambar 3.  | Jaringan jalur langsung dan tidak langsung ganglia basal yang terlibat dalam skizofrenia.....                         | 15 |
| Gambar 4.  | Mekanisme yang diusulkan dari regulasi aktivitas neuron glutamatergik di korteks prefrontal oleh reseptor mGlu2/3...  | 29 |
| Gambar 5.  | Mekanisme yang diusulkan dari regulasi aktivitas neuron glutamatergik di korteks prefrontal oleh reseptor mGlu1 ..... | 30 |
| Gambar 6.  | Hipofungsi reseptor NMDA di sirkuit glutamatergik-dopaminergik .....                                                  | 32 |
| Gambar 7.  | Struktur kimia piracetam .....                                                                                        | 38 |
| Gambar 8.  | Metabolisme dopamin .....                                                                                             | 45 |
| Gambar 9.  | Representasi skema peran HVA pada skizofrenia .....                                                                   | 47 |
| Gambar 10. | Perbandingan skor MoCA-Ina antara sebelum dan sesudah terapi.....                                                     | 65 |
| Gambar 11. | Perbandingan kadar homovanilic acid plasma antara sebelum dan sesudah terapi .....                                    | 67 |



## DAFTAR BAGAN

|                                |    |
|--------------------------------|----|
| Bagan 1. Kerangka Teori .....  | 51 |
| Bagan 2. Kerangka Konsep ..... | 52 |
| Bagan 3. Alur Penelitian.....  | 62 |

## DAFTAR SINGKATAN

|          |                                                         |
|----------|---------------------------------------------------------|
| AGK      | Antipsikotik Generasi Kedua                             |
| AGP      | Antipsikotik Generasi Pertama                           |
| APA      | American Psychological Association                      |
| ACC      | Anterior cingulate cortex                               |
| BDNF     | Brain-derived neurotrophic factor                       |
| DLFL     | Dorsolateral Frontal Lobus                              |
| DSM V    | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders   |
| DRN      | Dorsal raphe nucleus                                    |
| EPS      | Ekstrapiramidal sindrom                                 |
| GABA     | Gamma-Aminobutyric Acid                                 |
| HVA      | Homovanilic Acid                                        |
| mGlu     | Metabotropik Glutamat                                   |
| MAO      | Monoamine oxidase                                       |
| MoCA-Ind | Montreal Cognitive Assessment-versi Indonesia           |
| NREM     | non-rapid eye movement                                  |
| NMDA     | N-metil-D-aspartat                                      |
| PANSS    | Positive and Negative Syndrome Scale                    |
| PCP      | Phencyclidine hidroclorida                              |
| PET      | Positron emission tomography                            |
| PPDGJ    | III Pedoman Penggolongan dan Diagnosa Gangguan Jiwa III |
| REM      | Rapid eye movement                                      |
| VTA      | Ventral Tegmental Area                                  |

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Studi epidemiologis skizofrenia menunjukkan prevalensi rata-rata skizofrenia di dunia sebesar 0,7% dengan rasio kejadian antara laki-laki dibandingkan perempuan yaitu 1,4: 1 (Benson & Feinberg, 2017). Angka kejadian skizofrenia di dunia tahun 2018 mencapai sekitar 23 juta jiwa dan di Indonesia adalah sebesar 6,7 per 1000 rumah tangga (Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas), 2018; World Health Organization, 2017). Angka kejadian skizofrenia di Sulawesi Selatan tahun 2018 mencapai 8,85% (Riskesdas, 2018).

Skizofrenia merupakan penyakit mental yang ditandai dengan gejala positif dari halusinasi, delusi, gangguan pikiran, dan gejala negatif dari perilaku sosial (Nguyen, 2015). Penelitian telah menunjukkan bahwa individu yang didiagnosis dengan skizofrenia mengalami penurunan fungsi kognitif dari periode premorbid ke periode post onset (Bhandari A et al., 2016).

Defisit kognitif sedang hingga parah pada beberapa domain, termasuk perhatian, memori kerja, pembelajaran, memori verbal, dan fungsi eksekutif ditemukan pada pasien skizofrenia. Disregulasi akut neurotransmisi dopaminergik sangat berperan dalam terjadinya gejala psikotik. Namun, semakin banyak bukti juga mengimplikasikan

patomekanisme glutamatergik, khususnya disfungsi reseptor N-metil-D-aspartat (NMDA) dalam patogenesis skizofrenia dan dalam munculnya gejala negatif dan disfungsi kognitif. Sejalan dengan gagasan ini, beberapa varian gen yang mempengaruhi jalur reseptor NMDA telah dilaporkan meningkatkan untuk skizofrenia, dan telah diteliti menggunakan pendekatan genetika pencitraan. Beberapa upaya telah dilakukan untuk mengembangkan obat yang memodulasi jalur glutamat. Pendekatan yang paling berhasil adalah pendekatan yang bertujuan untuk mempengaruhi jalur ini menggunakan senyawa yang meningkatkan fungsi reseptor NMDA (Gruber et al., 2014; Rubio et al., 2012).

Penelitian terbaru telah memfokuskan penggunaan farmakoterapi berupa antipsikotik atipikal (Second Generation Antipsychotic/SGA) untuk mengobati pasien setelah kondisi akut skizofrenia tertangani. Pemilihan SGA 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 (*First Generation Antipsychotic/FGA*) (Azmanova et al., 2018; Stępnicki et al., 2018).

Piracetam merupakan turunan siklik dari asam gamma-aminobutyric (GABA) menunjukkan efek piracetam pada pengaturan pelepasan glutamat yang diamati di korteks dan hippocampus, menunjukkan adanya keterlibatan reseptor NMDA yang diinduksi oleh piracetam (Suliman *et al.*, 2016). Piracetam merupakan obat nootropic

yang meningkatkan satu atau lebih aspek fungsi mental, terutama fungsi kognitif seperti memori kerja, motivasi dan perhatian. Piracetam dapat digunakan sebagai suplemen oral untuk menghilangkan gejala negatif skizofrenia dan dalam meningkatkan fungsi kognitif akan juga meningkatkan fungsi perilaku (Nguyen, 2015).

Selama beberapa tahun terakhir, kemajuan telah dibuat dalam diagnosis skizofrenia melalui sistem standar dan wawancara terstruktur seperti DSM-V, tetapi keakuratan metode diagnostik tersebut sering menunjukkan gejala yang tumpang tindih mirip dengan yang berasal dari gangguan kejiwaan lainnya. Skizofrenia adalah penyakit heterogen dengan berbagai metabolit abnormal yang melibatkan beberapa jalur biokimia. Baru-baru ini, penelitian telah difokuskan pada pencarian biomarker berbasis darah untuk skizofrenia. Dibandingkan dengan biomarker di sistem saraf pusat, biomarker plasma jauh lebih mudah dan ekonomis untuk menguji dan mengidentifikasi dalam sampel darah. Selain itu, penelitian sebelumnya telah memberikan bukti bahwa karakteristik biologis perifer dapat mencerminkan perubahan yang sesuai pada sistem saraf pusat. Salah satu biomarker prognosis skizofrenia adalah homovilic acid (HVA) (Cao *et al.*, 2020)

Pengukuran konsentrasi plasma dari metabolit dopamin, HVA menjadi alat tidak langsung untuk menilai perubahan pergantian dopamin pada pasien skizofrenia (Davidson *et al.*, 1991). Efek piracetam pada metabolisme dopamin di jaringan striatal tikus dan pada efek perilaku telah

diteliti pada tikus dimana piracetam dalam dosis 600 mg/kg dan 1.000 mg/kg meningkatkan HVA di striatum (Rago *et al.*, 1981). Penelitian lain melaporkan bahwa piracetam pada 5 g/kg, meningkatkan kadar HVA plasma (Nybfick *et al.*, 1979).

Penelitian mengenai pengaruh efek piracetam terhadap fungsi kognitif dan kadar HVA plasma dalam pengobatan skizofrenia pada manusia belum pernah dilakukan sebelumnya. Adanya penemuan yang bermakna pada penelitian ini dapat memberikan informasi mengenai optimalisasi tatalaksana farmakologi pada pasien skizofrenia dengan menambahkan piracetam dan pada akhirnya akan memperbaiki prognosis gangguan. Adanya biomarker HVA plasma yang sebanding dengan gejala kognitif dapat menjadi alat pengukuran yang sederhana dan akurat dalam memprediksi prognosis pengobatan skizofrenia. Atas dasar ini peneliti tertarik untuk melakukan penelitian pengaruh pemberian piracetam terhadap fungsi kognitif dan kadar homovanilic acid pada pasien skizofrenia yang diterapi dengan risperidon.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah: Bagaimana pengaruh pemberian piracetam terhadap fungsi kognitif dan kadar homovanilic acid pada pasien skizofrenia yang diterapi dengan risperidon?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian piracetam terhadap fungsi kognitif dan kadar homovanilic acid pada pasien skizofrenia yang diterapi dengan risperidon.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui nilai *Montreal Cognitive Assessment*-versi Indonesia (MoCA-Indo) pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada awal penelitian dan minggu ke-8.
2. Mengetahui hasil ukur kadar homovanilic acid plasma subjek pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada awal penelitian dan minggu ke-8
3. Membandingkan perubahan nilai *Montreal Cognitive Assessment*-versi Indonesia (MoCA-Indo) pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada awal penelitian dan minggu ke-8.
4. Membandingkan perubahan kadar homovanilic acid plasma pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada awal penelitian dan minggu ke-8.
5. Menentukan korelasi perubahan skor MoCA-Indo dan kadar homovanilic acid plasma subjek yang diberi terapi risperidon dan piracetam.

### **1.4 Hipotesis Penelitian**

Hipotesis dari penelitian ini adalah pemberian piracetam dapat memperbaiki fungsi kognitif dan meningkatkan kadar homovanilic acid

plasma pasien skizofrenia yang mendapatkan risperidon.

## **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 pemberian piracetam terhadap kadar homovilic acid plasma dan fungsi kognitif pasien skizofrenia.
2. Memberikan kontribusi ilmiah terutama dalam pendekatan psikososial mengenai pengaruh piracetam terhadap kadar homovilic acid plasma dan fungsi kognitif pasien skizofrenia.

### **1.5.3 Manfaat Metodologik**

Menjadi dasar penelitian lebih lanjut mengenai pemberian piracetam pada pasien skizofrenia.



## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Skizofrenia**

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

Istilah skizofrenia berasal dari deskripsi Bleuler tentang pemisahan atau disintegrasi proses berpikir normal. Keyakinannya bahwa gangguan kognitif atau gangguan pikiran adalah gejala yang menentukan dari skizofrenia membentuk kriteria diagnostik yang dikembangkan selama abad ke-20 (Benson & Feinberg, 2017). Skizofrenia merupakan penyakit mental yang menyebar dan melemahkan yang ditandai dengan gejala positif dari halusinasi, delusi, dan gangguan pikiran (juga disebut sebagai psikosis), dan gejala negatif dari perilaku sosial (Nguyen, 2015).

##### **2.1.2 Fungsi kognitif pada skizofrenia**

Tiga kelompok gejala utama terlihat pada skizofrenia meliputi gejala positif, negatif, dan kognitif. Gejala positif termasuk halusinasi dan delusi, pengalaman yang bukan merupakan ciri kehidupan mental normal. Gejala negatif menunjukkan defisit dalam fungsi normal seperti afek tumpul, bicara yang buruk, perilaku asosial, dan motivasi yang berkurang. Gejala kognitif termasuk defisit dalam memori kerja dan kontrol kognitif perilaku. Beberapa contoh tambahan dari kontrol kognitif perilaku adalah pengorganisasian, pemecahan masalah atau pengalihan tugas (Nguyen, 2015).

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. 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 (Stahl S; 2013).

Montreal Cognitive Assessments versi Indonesia (MoCA-Indo) telah dirancang sebagai instrumen skrining dalam menentukan disfungsi kognitif. MoCA telah divalidasi dalam bahasa Indonesia oleh Husein et al. pada tahun 2009 dikenal sebagai MoCA-Indo. Penilaian berdasarkan MoCA-Indo terdiri dari delapan tahap: kemampuan visuospasial/eksekutif (pemahaman dimensi dan bentuk), penamaan (penamaan gambar hewan), memori (pengukuran memori), perhatian (memutar ulang baris numerik), bahasa (kemampuan dalam menggunakan bahasa dalam kalimat), abstraksi (kemampuan dalam menggunakan abstrak), menilai kesamaan kata benda, delay recall (kemampuan dalam menghafal kata tanpa petunjuk), dan orientasi (kemampuan orientasi dalam memahami tahun, bulan, hari, tanggal, tempat, dan kota. Skor total terbanyak 30 dimana gangguan fungsi kognitif jika memiliki skor MoCA-Indo di bawah 26 (< 26) (Akbar et al., 2019).

### 2.1.3 Patofisiologi Skizofrenia

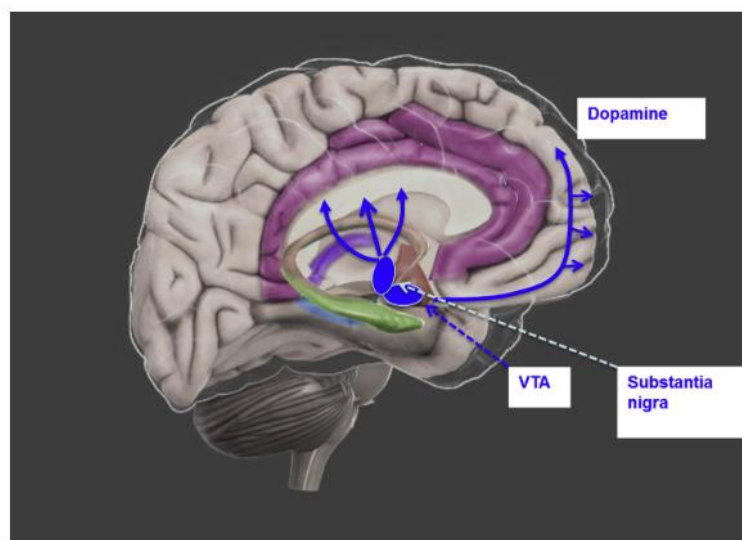
Beberapa teori menjelaskan terjadinya skizofrenia meliputi:

#### 1. Hipotesis dopamin

Peningkatan fungsi dopamin bertanggung jawab atas gejala utama pada skizofrenia (Sontheimer & Story, 2015). Hipotesis dopamin skizofrenia berasal dari dua pengamatan. Pertama, potensi obat antipsikotik standar berkorelasi dengan jumlah blokade reseptor D2. Kedua, obat-obatan seperti amfetamin, yang meningkatkan aktivitas dopamin, dapat menyebabkan psikosis yang menyerupai skizofrenia paranoid dan dapat memperburuk gejala skizofrenia. Hipotesis menyatakan bahwa gejala psikotik seperti halusinasi dan delusi berhubungan dengan hiperaktivitas sistem dopamin mesolimbik. Digabungkan dengan atau independen dari disfungsi dopamin, kelainan rangsang neurotransmitter glutamat juga dapat memainkan peran dalam patofisiologi skizofrenia (Benson & Feinberg, 2017).

Peningkatan kapasitas untuk memproduksi dan melepaskan dopamin tampaknya berkembang sejak masa kanak-kanak, bahkan mungkin sebelum kelahiran, dan dapat menjadi akibat dari berbagai gangguan, termasuk komplikasi selama persalinan, persalinan sesar, paparan pranatal, atau infeksi. Selain itu, beberapa faktor risiko genetik termasuk enzim yang terlibat dalam sintesis dopamin, seperti COMT yang telah disebutkan yang dihapus pada sindrom

velocardiofacial. Dopamin adalah pemancar utama dalam jalur penghargaan, khususnya dalam apa yang disebut jalur mesolimbik yang meliputi area tegmental ventral (VTA) otak tengah dan memproyeksikan ke dalam nukleus accumbens, amigdala, hippocampus, dan korteks frontal (Gambar 1) (Sontheimer & Story, 2015).



Gambar 1. Jalur dopamin di otak

Keterangan: Proyeksi dopaminergik (dengan skema warna biru) dari proyek ventral tegmental area (VTA) ke nukleus accumbens, amigdala, hippocampus, dan korteks frontal. Sumber: Sontheimer & Story (2015)

Nukleus accumbens mengandung neuron berduri sedang, yang menerima input dopaminergik dari VTA. Neuron ini juga menerima masukan glutamatergik dari hipokampus, amigdala, dan korteks prefrontal. Output utama mereka adalah proyeksi GABAergik ke pallidum ventral ganglia basal, yang pada gilirannya memproyeksikan ke thalamus dan korteks prefrontal. Nucleus accumbens berperan penting dalam menetapkan emosi, kesenangan, ketakutan, dan agresi

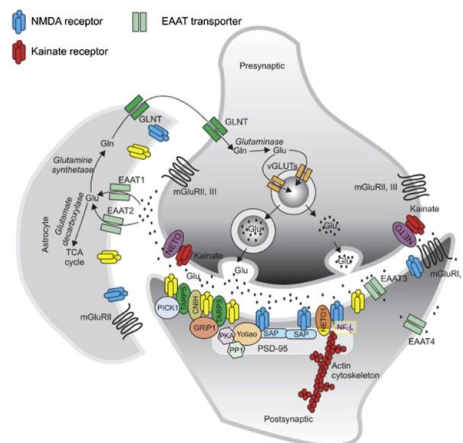
dan keinginan, di mana pelepasan dopamin terjadi untuk mengantisipasi hadiah. Dopamin berfungsi untuk membantu membedakan apakah kita menemukan stimulus yang layak untuk dikerjakan; dengan kata lain, dopamin menempelkan "arti-penting motivasi" pada stimulus (Sontheimer & Story, 2015).

Dalam konteks skizofrenia, orang mungkin membayangkan bahwa penetapan arti-penting motivasional ke input sensorik atau pengalaman terganggu. Konsentrasi dopamin yang tidak tepat dapat menempelkan arti-penting yang salah pada objek, orang, atau tindakan, membentuk skema kognitif yang bias. Pengalaman atau orang yang berulang kali diberi arti-penting yang salah dapat ditafsirkan sebagai ancaman. Selain itu, dopamin dapat mengganggu kemampuan untuk membedakan rangsangan internal dari eksternal (Sontheimer & Story, 2015).

## 2. Hipotesis glutamat

Hipotesis glutamat menunjukkan bahwa penurunan fungsi (hipofungsi) reseptor NMDA, terutama di korteks frontal, bertanggung jawab atas perkembangan gejala penyakit baik positif maupun negatif. Hipotesis ini berasal dari temuan bahwa PCP dan ketamin, yang masing-masing memblokir NMDA reseptor, meniru gejala penyakit baik positif maupun negatif. Selain itu, ketika diberikan kepada pasien dengan skizofrenia, ketamin juga menimbulkan gejala positif dan negatif. Sejumlah penelitian pada hewan menunjukkan aktivasi jalur

glutamatergik sebagai respons terhadap PCP. Selain itu, penelitian postmortem menunjukkan hilangnya reseptor NMDA dan subunit reseptor AMPA tertentu di wilayah tertentu, yang akan memprediksi perubahan fungsi sinaptik di wilayah otak kortikal dan subkortikal. Glu terlibat di daerah otak yang bertanggung jawab atas gejala positif dan negatif. Namun, fakta bahwa 90% dari semua jalur rangsang di otak adalah glutamatergik juga membuat lebih sulit untuk secara tepat menggambarkan defisit penyakit (Sontheimer & Story, 2015).



Gambar 2. Skema sinaps glutamatergik  
Sumber: Sontheimer & Story (2015)

Gambar 2 menunjukkan skema sinaps glutamatergik skema yang menggambarkan tidak hanya kompleksitas reseptor pemancar itu sendiri, yang mencakup beberapa jenis (NMDA, AMPA, kainate), tetapi juga subtype berdasarkan komposisi subunit. Selain itu, perdagangan, stabilitas, dan fosforilasi mengatur reseptor serta koagonis seperti glisin atau d-serin, yang sebagian besar diproduksi oleh astrocyt yang mengontrol konsentrasi sinaptik Glu sampai batas tertentu. Oleh karena itu sejumlah besar protein bisa gagal dalam

skizofrenia, membuat mereka masing-masing target obat potensial untuk mengatur pensinyalan glutamatergik (Sontheimer & Story, 2015).

Sistem glutamatergik terlibat dalam berbagai proses fisiologis di otak, dan disfungsiya berperan penting dalam etiologi dan patofisiologi gangguan kejiwaan, termasuk skizofrenia. Di antara reseptor glutamat, reseptor glutamat metabotropik (reseptor mGlu) telah muncul sebagai target terapi yang menarik untuk pengembangan intervensi baru untuk gangguan kejiwaan. Reseptor mGlu kelompok II, seperti reseptor mGlu2 dan mGlu3, sangat menarik karena distribusinya yang unik dan peran regulasi yang mereka miliki dalam neurotransmisi (Chaki & Hikichi, 2011). Agonis reseptor glutamat metabotropik sebenarnya menurunkan rangsangan otak dan memiliki efek mendalam pada elektroensefalogram tidur (EEG), mengurangi frekuensi tidur REM dan non-rapid eye movement (NREM) pada tikus (Benson & Feinberg, 2017).

Hipotesis Glu dan dopamin tidak benar-benar bertentangan jika kita mempertimbangkan konvergensinya di striatum. Di sini, pelepasan dopamin presinaptik secara tidak langsung dikendalikan oleh reseptor Glu, yang mengatur neuron GABAergik intrinsik di striatum dan korteks frontal. Oleh karena itu, secara alami, setiap perubahan dalam fungsi reseptor Glu kemungkinan besar akan mengubah pelepasan dopamine (Sontheimer & Story, 2015). Secara umum, keadaan

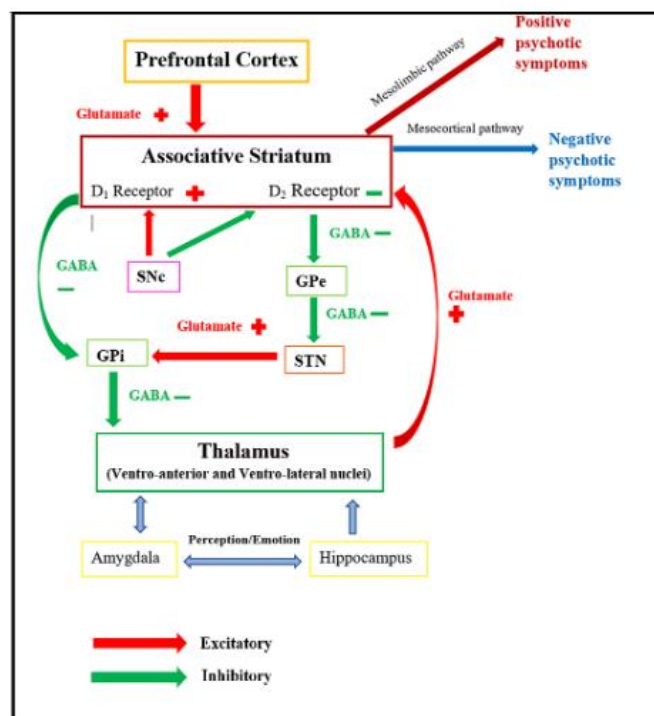
lingkungan yang secara alami mengaktifkan sistem kekebalan seperti infeksi prenatal, trauma, dan stres, dapat menempatkan komponen sistem kekebalan (yaitu mikroglia) dalam keadaan aktivitas yang berubah. Dalam keadaan seperti itu, mikroglia dan glia lainnya dapat mengurangi fungsi neurotropiknya dan menghasilkan lebih sedikit faktor pertumbuhan seperti faktor neurotropik yang diturunkan dari otak (BDNF), yang menyebabkan penurunan proliferasi neuron, yang mengakibatkan berkurangnya konektivitas dan, akhirnya, degradasi jaringan otak. Neurotransmisi glutamatergik dan dopaminergik sangat rentan terhadap peningkatan aktivasi mikroglia, yang dapat menginduksi atau memperburuk gejala positif, negatif, dan kognitif skizofrenia (Çakici et al., 2019).

Gejala positif, negatif, dan kognitif utama skizofrenia berhubungan dengan banyak neurotransmitter, tetapi disfungsi dopamin subkortikal menjadi faktor kunci dalam gejala psikotik. Disfungsi dopamin presinaptik memediasi psikosis pada skizofrenia. Stimulan seperti amfetamin meningkatkan efek dopamin dan dapat menyebabkan gejala psikotik pada individu yang sehat. Ketika orang dengan skizofrenia mengambil stimulan, maka lebih sensitif terhadap efek psikotik karena peningkatan konten dopamin sinaptik subkortikal, sintesis dopamin, dan pelepasan dopamin abnormal tinggi setelah pemberian amfetamin. Studi tomografi emisi positron (PET) telah menunjukkan bahwa peningkatan konten dopamin sinaptik



terlokalisasi di striatum. Pada pasien dengan skizofrenia, perubahan fungsi dopamin di dalam striatum menyebabkan delusi dan psikosis. Talamus adalah pos relay pusat yang mentransmisikan semua informasi dari dan ke korteks serebral. Sirkuit utama yang bertanggung jawab untuk gejala psikotik terbentuk antara talamus, korteks serebral, dan striatum asosiatif, di mana perubahan di salah satu wilayah tersebut dapat merusak seluruh jaringan

(Gambar 3) (Luvsannyam *et al.*, 2022).



Gambar 3. Jaringan jalur langsung dan tidak langsung ganglia basal yang terlibat dalam skizofrenia  
Sumber: Luvsannyam *et al.* (2022)

Gambar 3 menjelaskan jaringan jalur langsung dan tidak langsung ganglia basal yang terlibat dalam aktivitas motorik dan gejala psikotik; stimulasi dan peningkatan aktivitas reseptor D2 yang berlebihan di

striatum asosiatif yang menyebabkan skizofrenia. Ada lebih banyak jalur yang terlibat secara langsung atau tidak langsung dengan sirkuit ini, seperti amigdala dan hipokampus, yang bertanggung jawab atas persepsi dan regulasi emosi. Disfungsi talamus dan korteks serebral sebagian besar mempengaruhi reseptor striatum dan D2, menyebabkan halusinasi dan gejala delusi. Penelitian telah menunjukkan bahwa neuron dopamin tidak hanya melepaskan dopamin dalam mode sinyal sinaptik tetapi juga melepaskan co-transmitter glutamat dan asam gamma-aminobutirat (GABA). Glutamat di jalur rangsang dan GABA di jalur penghambatan mentransmisikan berbagai pola aktivitas neuron dopamin ke striatum. Antagonis reseptor N-methyl-D-aspartate (NMDA) seperti ketamin dan phencyclidine (PCP) dapat mengganggu sirkuit talamus dan menyebabkan disfungsi kognitif dan gejala psikotik. Hipofungsi reseptor NMDA mungkin berhubungan dengan patogenesis skizofrenia; oleh karena itu, pengobatan dengan D-serin, glisin, dan sarkosin, yang memodulasi reseptor NMDA, dapat bermanfaat, terutama untuk gejala negatif. Interneuron GABA seperti neuron lampu gantung telah mengurangi imunostaining untuk transporter GABA, yang terkait dengan penurunan pensinyalan faktor neurotropik yang diturunkan dari otak (BDNF) atau hipofungsi reseptor NMDA. BDNF meningkatkan transmisi glutamatergik dan mengurangi transmisi GABAergik yang menyebabkan perubahan dalam

kelangsungan hidup neuron dan fungsi sistem saraf pusat (Luvsannyam *et al.*, 2022).

### 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, risperidon dan clozapin, yang merupakan ligan reseptor dopamin-serotonin, merangsang penelitian tentang hubungan antara neurotransmiter ini sebagai target obat pada skizofrenia (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-H<sub>3</sub> dan 5-HT<sub>6</sub>, masih merupakan target obat yang menjanjikan untuk penemuan agen antipsikotik multi-reseptor baru yang dapat

mengurangi fungsi kognitif dan gejala negatif penyakit (Eggers, 2013; Stephen M. Stahl, 2013).

Pensinyalan berbasis reseptor serotonin diusulkan untuk memiliki peran penting dalam aksi antipsikotik atipikal. Disarankan bahwa antagonis reseptor 5-HT<sub>2A</sub> disertai dengan berkurangnya dopamin D<sub>2</sub> reseptor antagonis adalah atribut farmakologis kunci yang mencirikan clozapin dan antipsikotik generasi kedua lainnya dan membedakan mereka dari obat generasi pertama. Interaksi antara serotonin dan reseptor 5-HT<sub>1A</sub> dan 5-HT<sub>2A</sub> 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<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>6</sub> dan 5-HT<sub>7</sub> reseptor, sebagian dapat bertanggung jawab atas "atipikalitas". Banyak penelitian menunjukkan bahwa agonis reseptor 5-HT<sub>1A</sub> parsial dan penuh dapat mengurangi katalepsi yang diinduksi antipsikotik. Akibatnya, obat generasi kedua tertentu yang menampilkan keseimbangan antara dopamin D<sub>2</sub> antagonisme atau agonis parsial dan 5-HT<sub>1A</sub> reseptor agonis/parsial hasil agonis efek samping ekstrapiramidal rendah, yang ditunjukkan sebagai aktivitas cataleptogenic rendah pada model binatang (Abi-Dargham, 2007; Stępnicki et al., 2018).

#### 4. 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 et al., 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 et al., 2014; Kayser & 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 et al., 2014; Stepnicki et al., 2018)

#### **2.1.4 Diagnosis Skizofrenia**

Skizofrenia merupakan diagnosis klinis yang dibuat berdasarkan riwayat psikiatri individu dan pemeriksaan status mental, karena tidak ada pemeriksaan laboratorium atau pencitraan yang dapat mendiagnosisnya secara valid (Nguyen, 2015). 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. Gejala khas skizofrenia dikelompokkan ke dalam dua kategori utama: gejala positif dan negatif. Menurut DSM-V, “gejala positif tampak mencerminkan kelebihan atau distorsi fungsi normal, sedangkan gejala negatif tampak mencerminkan penurunan atau hilangnya fungsi normal.” Gejala positif dapat dibagi lagi menjadi dimensi psikotik yang mencakup halusinasi dan delusi dan dimensi disorganisasi yang mencakup ucapan dan perilaku yang tidak teratur. Gejala negatif termasuk pendataran afek, avolisi, dan kemiskinan bicara. Kriteria diagnostik menurut DSM-V untuk skizofrenia yaitu (Benson & Feinberg, 2017):

- A. Dua (atau lebih) dari berikut ini, masing-masing gejala selama periode 1 bulan (atau kurang jika berhasil diobati). Setidaknya salah satu dari ini harus ada (1), (2), atau (3) yaitu
1. Delusi
  2. Halusinasi
  3. Bicara tidak teratur (misalnya, sering tergelincir atau inkohherensi)
  4. Perilaku yang sangat tidak teratur atau katatonik
  5. Gejala negatif (yaitu, berkurangnya ekspresi atau keinginan emosional)
- B. Untuk sebagian waktu yang signifikan sejak onset gangguan, tingkat fungsi dalam satu atau lebih bidang utama, seperti pekerjaan, hubungan interpersonal, atau perawatan diri, secara nyata di bawah tingkat yang dicapai sebelum onset (atau ketika onsetnya pada masa kanak-kanak atau remaja, ada kegagalan untuk mencapai tingkat yang diharapkan dari fungsi interpersonal, akademik, atau pekerjaan).
- C. Tanda-tanda terus menerus dari gangguan bertahan setidaknya selama 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 residual. Selama periode prodromal atau residual ini, tanda-tanda gangguan dapat dimanifestasikan oleh hanya gejala negatif atau oleh dua atau lebih gejala yang tercantum dalam kriteria A yang disajikan dalam bentuk yang dilemahkan (misalnya, keyakinan

aneh, pengalaman persepsi yang tidak biasa).

- D. Gangguan skizoafektif dan gangguan depresif atau bipolar dengan ciri psikotik telah disingkirkan karena (1) tidak ada episode depresif berat atau manik yang terjadi bersamaan dengan gejala fase aktif, atau (2) jika episode mood telah terjadi selama fase aktif gejala, mereka telah hadir untuk sebagian kecil dari total durasi periode aktif dan residual penyakit.
- E. Gangguan tidak disebabkan oleh efek fisiologis suatu zat (misalnya penyalahgunaan obat, pengobatan) atau kondisi medis lainnya.
- F. Jika ada riwayat gangguan autistik atau gangguan perkembangan pervasif lainnya, diagnosis tambahan skizofrenia dibuat hanya jika waham atau halusinasi yang menonjol juga muncul setidaknya selama 1 bulan (atau kurang jika berhasil diobati).

### **2.1.5 Penatalaksanaan Skizofrenia**

Tujuan utama pengobatan skizofrenia adalah untuk mencegah episode psikotik dan untuk meningkatkan pikiran negatif dan sikap apatis (Sontheimer & Story, 2015). Secara umum penanganan gangguan skizofrenia melalui terapi farmakologi dapat dilakukan dengan agen antipsikotik, modulasi dopamin dan modulasi glutamat.

#### **1. Agen antipsikotik**

Ada banyak obat antipsikotik yang mengontrol perilaku psikotik, termasuk halusinasi dan delusi, dengan cukup efektif (Sontheimer & Story, 2015). Antipsikotik berbeda dalam desain kimianya dan memiliki



efek yang berbeda pada reseptor dopamin, 5-HT,  $\alpha$ -adrenergik, kolinergik, dan histaminik dan berbagai subtipe (Benson & Feinberg, 2017). Mayoritas obat untuk skizofrenia menargetkan gejala psikotik sebagai tujuan utamanya. Telah dihipotesiskan bahwa peningkatan kadar dopamin di striatum menyebabkan psikosis. Ini konsisten dengan fakta bahwa semua obat antipsikotik yang tersedia saat ini bertindak sebagai antagonis reseptor dopamin D2. Selain memblokir reseptor D2, antipsikotik yang lebih baru (disebut antipsikotik generasi kedua atau atipikal) memiliki afinitas tinggi terhadap reseptor lain. Secara khusus, banyak dari obat tersebut menunjukkan afinitas yang lebih tinggi terhadap reseptor serotonin 5-HT<sub>2A</sub> daripada reseptor D2. Telah dihipotesiskan bahwa rasio afinitas 5-HT<sub>2A</sub>/D2 yang lebih tinggi ini berkontribusi pada insiden yang lebih rendah dari efek samping obat antipsikotik atipikal: EPS dan peningkatan prolaktin. Mengikat reseptor 5-HT<sub>2A</sub> secara teoritis juga dapat menyebabkan peningkatan kemanjuran terhadap gejala negatif pada skizofrenia. Antagonisme 5-HT<sub>2A</sub> dapat memberikan atipikal pada obat antipsikotik dengan antagonisme D2 yang relatif lebih lemah (atau agonis D2 parsial) karena kemampuan reseptor 5-HT<sub>2A</sub> untuk memodulasi aktivitas neuron dopaminergik secara berbeda di berbagai wilayah otak (Kozielska *et al.*, 2012).

Tabel 1. Obat antipsikotik yang tersedia saat ini

| Class    | Chemical       | Drug Name | Target                                      |
|----------|----------------|-----------|---------------------------------------------|
| Typical  | Chlorpromazine | Thorazine | D2, $\alpha$ -adren                         |
|          | Haloperidol    | Haldol    | D2-4, 5HT, $\alpha$ -adren                  |
|          | Perphenazine   | Gen       | D1-4, 5HT, $\alpha$ -adren Hist             |
|          | Fluphenazine   | Gen       | D2, $\alpha$ -adren                         |
| Atypical | Clozapine      | Clozaril  | D2, NMDA, 5-HT, $\alpha$ -Adren, mACh, Hist |
|          | Risperidone    | Risperdal | D2, 5HT, Hist, $\alpha$ -adren              |
|          | Olanzapine     | Zyprexa   | D1, D2, 5HT, $\alpha$ -adren, mACh, Hist    |
|          | Quetiapine     | Seroquel  | D1-4, 5HT, $\alpha$ -adren, mACh, Hist      |
|          | Ziprasidone    | Geodon    | D1-5, 5HT, $\alpha$ -adren                  |
|          | Aripiprazole   | Abilify   | D1/2, $\alpha/\beta$ -adren, Hist           |
|          | Paliperidone   | Invega    | D4, $\alpha$ -adren, Hist                   |

D1-5, dopamine receptors; 5HT, serotonin;  $\alpha/\beta$ -adren, adrenergic receptors; Hist, histamine; mACh, muscarinic N-methyl-D-aspartate. \*Cost name brand/generic.

Sumber: Sontheimer & Story (2015)

Tabel 2. Dosis penggunaan antipsikotik

| Antipsychotic Medication                | Usual Adult Daily Maintenance Dose (mg) |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>First-Generation Antipsychotics</b>  |                                         |
| Chlorpromazine (Thorazine)              | 50–400                                  |
| Fluphenazine (Prolixin)                 | 1–15                                    |
| Haloperidol (Haldol)                    | 1–15                                    |
| Perphenazine (Trilafon)                 | 8–24                                    |
| Thioridazine (Mellaril)                 | 50–400                                  |
| Thiothixene (Narvane)                   | 6–30                                    |
| Trifluoperazine (Stelazine)             | 4–30                                    |
| <b>Second-Generation Antipsychotics</b> |                                         |
| Aripiprazole (Abilify)                  | 10–30                                   |
| Clozapine (Clozaril)                    | 200–600                                 |
| Olanzapine (Zyprexa)                    | 5–20                                    |
| Quetiapine (Seroquel)                   | 150–750                                 |
| Paliperidone (Invega)                   | 6–12                                    |
| Risperidone (Risperdal)                 | 2–8                                     |
| Ziprasidone (Geodon)                    | 80–160                                  |

Sumber: Benson & Feinberg (2017)

a. Antipsikotik generasi pertama

Obat dibagi menjadi neuroleptik tipikal, yang sering juga disebut obat generasi pertama dan termasuk antagonis reseptor D2

klorpromazin dan haloperidol, dan antipsikotik atipikal (baru) seperti clozapin, risperidon, dan olanzapin (Sontheimer & Story, 2015). Kemanjuran terapi antipsikotik generasi pertama dikaitkan dengan kemampuan mereka untuk memblokir reseptor dopamin D2 postsinaptik, khususnya reseptor D2 di striatum. tetapi manfaat klinis yang terkait dengan antipsikotik generasi. Karena profil pengikatannya yang khas, antipsikotik ini sering mengakibatkan efek samping ekstrapiramidal (EPS) seperti akatisia, distonia, dan parkinsonisme. Efek samping yang lebih merusak terkait dengan blokade reseptor D2 adalah tardive dyskinesia. Antipsikotik tradisional juga dikaitkan dengan berbagai tingkat efek samping antihistaminergik dan antikolinergik, termasuk sedasi, perubahan tekanan darah dan konduksi miokard, disfungsi seksual, dan penambahan berat badan. Efek samping yang jarang namun berpotensi fatal terkait dengan hipertermia adalah sindrom neuroleptik ganas (Benson & Feinberg, 2017).

b. Antipsikotik generasi kedua

Beberapa faktor berperan dalam memotivasi pengembangan antipsikotik generasi kedua. Pertama, hingga 30% pasien dengan skizofrenia kronis memiliki respons yang buruk atau tidak memadai terhadap antipsikotik generasi pertama. Kedua, meskipun antipsikotik tradisional telah menunjukkan keberhasilan dalam memperbaiki gejala positif, mereka kurang berhasil dalam

mengobati gejala negative (Benson & Feinberg, 2017).

## 2. Modulasi dopamin

Antipsikotik adalah pengobatan yang efektif untuk gejala positif pada sebagian besar pasien dengan diagnosis skizofrenia. Namun, sekitar sepertiga pasien menunjukkan gejala positif yang menetap meskipun telah diobati, dan ini disebut skizofrenia yang resistan terhadap pengobatan. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa kapasitas sintesis dopamin dapat memprediksi pasien mana yang merespons pengobatan. Sebuah studi awal menemukan bahwa kapasitas sintesis dopamin hanya meningkat pada pasien dengan penyakit yang responsif terhadap pengobatan. Bahkan ketika efektif dalam mengobati gejala positif, antagonis dopamin biasanya tidak menunjukkan manfaat yang signifikan untuk gejala negatif dan kognitif. Hal ini diharapkan jika gejala-gejala ini tidak terutama berhubungan dengan keadaan hiperdopaminergik, dan khususnya jika gejala-gejala tersebut diakibatkan oleh defisit pensinyalan dopaminergik (McCutcheon *et al.*, 2020).

## 3. Modulasi glutamat

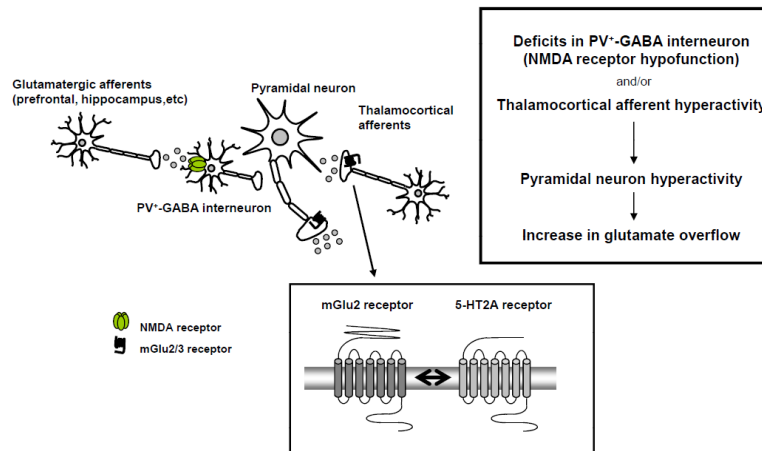
Perawatan modulasi glutamat untuk skizofrenia terbagi dalam dua tujuan yaitu untuk meningkatkan pensinyalan NMDA, dan yang bertujuan untuk mengurangi kadar glutamat sinaptik yang diusulkan untuk dinaikkan secara patologis sebagai akibat dari hipofungsi NMDA. Tantangan umum untuk pengembangan pengobatan

glutamatergik adalah bahwa pasien biasanya akan memiliki efek yang relatif global, sedangkan patologi mungkin terbatas pada jenis sel diskrit seperti reseptor NMDA pada interneuron GABAergik. Karena secara langsung meningkatkan kadar glutamat sinaptik dapat memiliki efek eksitotoksik patologis, upaya untuk meningkatkan pensinyalan NMDA telah difokuskan pada situs modulator glisin reseptor. Untuk aktivasi reseptor NMDA, glisin atau D-serin harus berikatan dengan situs modulator glisin pada subunit GluN1, selain pengikatan glutamat pada subunit GluN2. Agonis dari situs modulasi glisin termasuk glisin, D-serin dan D-sikloserin telah menunjukkan kemampuan untuk melemahkan efek psikotogenik antagonis NMDA dalam studi praklinis (McCutcheon *et al.*, 2020).

Berdasarkan temuan bahwa antagonisme NMDA meningkatkan kadar glutamat sinaptik, pendekatan umum kedua berfokus pada hipotesis bahwa hipofungsi NMDA dapat mengakibatkan peningkatan kadar glutamat secara patologis, dan oleh karena itu menghambat pelepasan glutamat dari terminal dapat menjadi terapi. Reseptor metabotropik glutamat 2 (mGluR2) terletak di presinaptik pada neuron glutamat, di mana bertindak sebagai autoreseptor untuk mengatur pelepasan glutamat. Modulator alosterik positif mGluR2 telah ditemukan efektif dalam mengurangi gangguan kognitif yang disebabkan oleh ketamin. Namun, kemanjuran dalam uji klinis belum ditunjukkan secara konsisten (McCutcheon *et al.*, 2020).

### **2.1.6 Mekanisme Neuronal yang Mendasari Tindakan Antipsikotik dari Reseptor Glutamat**

Agonis reseptor mGlu2/3 memberikan efeknya melalui regulasi jalur glutamatergik, dopaminergik, dan serotonergik. Peningkatan pelepasan glutamat di korteks prefrontal (yaitu, hiperfrontalitas) yang disebabkan oleh disfungsi reseptor NMDA berhubungan dengan patofisiologi skizofrenia. Pemberian sistemik antagonis reseptor NMDA seperti PCP dan ketamin, dilaporkan meningkatkan pelepasan glutamat di korteks prefrontal, dan injeksi antagonis reseptor NMDA ke dalam korteks prefrontal medial dilaporkan meningkatkan pelepasan glutamat dan mengganggu kinerja atensi dari korteks prefrontal medial, dengan demikian disfungsi reseptor NMDA dalam korteks prefrontal dapat meningkatkan pelepasan glutamat, sehingga mengganggu memori kerja. Penurunan parvalbumin (PV) neuron GABA positif yang menginervasi neuron piramidal telah diamati pada subjek skizofrenia, sebagai alternatif, disfungsi neuron proyeksi GABA penghambat otak tengah dapat menyebabkan disinhibisi neuron piramidal, yang menyebabkan peningkatan glutamat melepaskan dan dengan demikian merusak aktivitas saraf tersinkronisasi yang diperlukan untuk fungsi memori kerja. Agonis reseptor mGlu2/3 telah terbukti melemahkan peningkatan pelepasan glutamat yang disebabkan oleh blokade reseptor NMDA. Agonis reseptor mGlu2/3 dapat bertindak dalam korteks prefrontal untuk mengurangi peningkatan aliran glutamat (Gambar4) (Chaki & Hikichi, 2011)



Gambar 4. Mekanisme yang diusulkan dari regulasi aktivitas neuron glutamatergik di korteks prefrontal oleh reseptor mGlu2/3

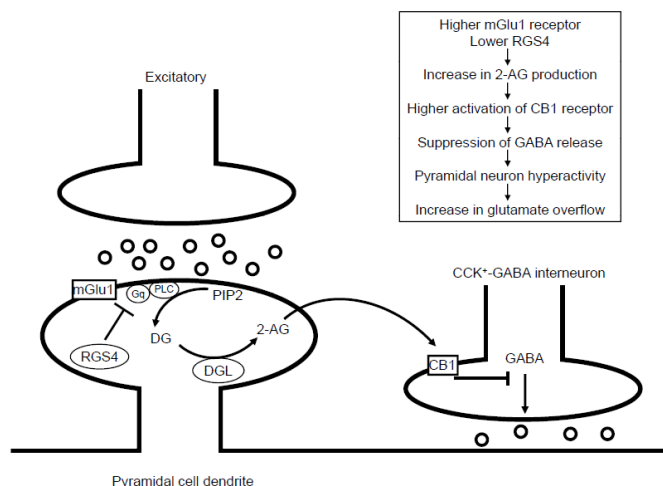
Sumber: Chaki & Hikichi (2011)

Disinhibisi karena hipofungsi reseptor NMDA yang diekspresikan pada interneuron GABAergik positif parvalbumin atau hiperaktivasi aferen talamokortikal dapat menyebabkan aktivasi neuron piramidal yang dapat menyebabkan peningkatan pelepasan glutamat di korteks prefrontal. Stimulasi reseptor mGlu2/3 mengurangi peningkatan pelepasan glutamat secara presinaptik. Dalam hal regulasi aferen thalamocortical, keterlibatan interaksi antara reseptor mGlu2 dan reseptor 5-HT2A dalam regulasi pelepasan glutamate (Chaki & Hikichi, 2011).

Penghambatan pelepasan glutamat juga dianggap sebagai penyebab peningkatan metabolisme korteks frontal setelah pemberian antagonis reseptor NMDA, dan agonis reseptor mGlu2/3 serta potensiator reseptor mGlu2 melemahkan peningkatan otak aktivasi yang diinduksi oleh pemberian PCP (Chaki & Hikichi, 2011).

Seperti penjelasan sebelumnya bahwa kelebihan glutamate overflow di korteks prefrontal telah disarankan untuk terlibat dalam

patofisiologi skizofrenia, dengan demikian, pengurangan pelepasan glutamat meningkat di korteks prefrontal bertanggung jawab untuk tindakan antipsikotik antagonis reseptor mGlu1. Peran reseptor mGlu1 dalam kaskade pensinyalan sistem cannabinoid dan implikasinya terhadap skizofrenia telah dilaporkan. Reseptor mGlu1 postsinaptik telah terbukti memodulasi pelepasan GABA melalui pensinyalan cannabinoid endogen retrograde di hipokampus dan otak kecil, karena 2-arachidonoylglycerol yang diproduksi oleh stimulasi reseptor mGlu1 di postsinaps berdifusi dan merangsang reseptor CB1 prasinaps untuk mengurangi pelepasan neurotransmitter. Oleh karena itu, blokade reseptor mGlu1 di korteks prefrontal dapat meningkatkan pelepasan GABA melalui blokade pensinyalan cannabinoid endogen retrograde (Gambar 5) (Chaki & Hikichi, 2011).



Gambar 5. Mekanisme yang diusulkan dari regulasi aktivitas neuron glutamatergik di korteks prefrontal oleh reseptor mGlu1  
Sumber: (Chaki & Hikichi, 2011)

Setelah aktivasi reseptor mGlu1, diasilgliserol lipase (DGL) mengubah diasilgliserol (DG) menjadi 2-arachidonoylglycerol (2-AG). 2-

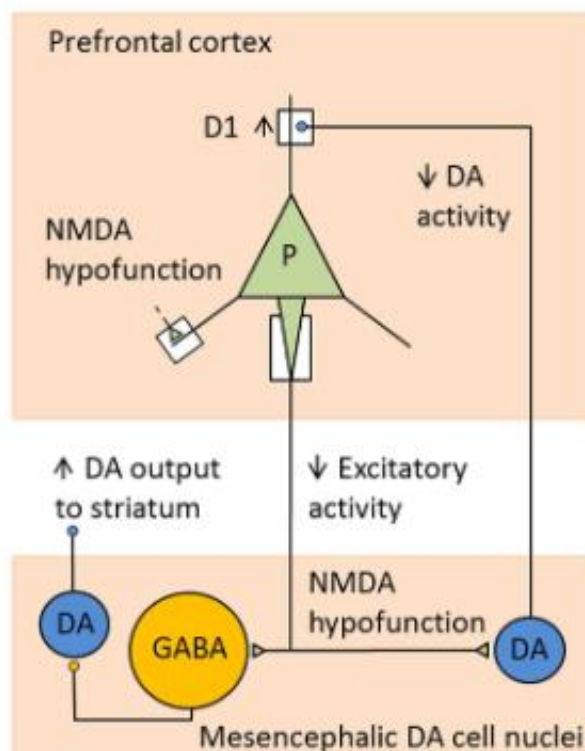


AG kemudian dilepaskan, dan mengaktifkan reseptor CB1 yang terletak di terminal penghambatan positif kolesistokinin (CCK), menyebabkan penekanan pelepasan GABA pada terminal penghambatan. Penghambatan pelepasan GABA menyebabkan peningkatan pelepasan glutamat pada neuron piramidal. Regulator pensinyalan protein G 4 (RGS4) secara negatif mengatur aktivitas reseptor mGlu1 (Chaki & Hikichi, 2011).

### **2.1.7 Peran Interaksi Glutamat-Dopamin dalam Pengobatan Skizofrenia**

Disregulasi akut neurotransmisi dopaminergik (dan glutamatergik) sangat terlibat dalam terjadinya gejala psikotik, sedangkan neuropatologi seluler yang lebih kronis bertanggung jawab atas perkembangan defisit kognitif dan gejala negatif. Dalam beberapa tahun terakhir, elemen klasik dari hipotesis dopamin seperti sistem dopamin mesolimbik yang terlalu aktif dan penurunan pergantian dopamin mesokortikal dianggap sebagai "jalur umum terakhir", yaitu, sebagai ekspresi patofisiologis downstream. Secara khusus, dipostulasikan bahwa disfungsi reseptor N-metil-d-aspartat (NMDA) dapat menyebabkan disregulasi dopaminergik pada gangguan skizofrenia melalui interaksi kompleks antara glutamatergik dan dopaminergik, tetapi juga mekanisme GABA-ergik. Schwartz *et al.* menjelaskan gejala positif dan negatif skizofrenia dengan disfungsi sinapsis NMDA-glutamatergik. Melalui efek pada berbagai sirkuit kompleks termasuk interneuron GABA-ergik, disfungsi ini pada akhirnya

menghasilkan baik hiperfungsi sistem dopamin mesolimbik yang mengarah ke gejala positif, dan juga hipofungsi sistem dopamin mesokortikal yang terkait dengan gejala negatif dan disfungsi kognitif (Gambar 6) (Gruber *et al.*, 2014).



Gambar 6. Hipofungsi reseptor NMDA di sirkuit glutamatergik-dopaminergik  
Sumber: Gruber *et al.* (2014)

Gambar 6 menjelaskan hipofungsi reseptor NMDA yang memediasi input rangsang ke sel piramidal prefrontal pada skizofrenia menyebabkan penurunan aktivitas dalam proyeksi rangsang kortikal ke inti sel dopamin mesensefalik. Hal ini menyebabkan penurunan aktivitas neuron dopamin yang memproyeksikan ke DLPFC dan peningkatan aktivitas sel dopamin yang memproyeksikan ke striatum, sebagai konsekuensi dari penurunan

stimulasi interneuron GABA. Berkurangnya tingkat dopamin di DLPFC menyebabkan kompensasi, tetapi secara fungsional tidak mencukupi, peningkatan regulasi reseptor D1 (Gruber *et al.*, 2014).

Pendekatan penelitian farmakologi dan hewan modern semakin berfokus pada interaksi antara sistem dopaminergik dan glutamatergik, terutama dalam loop fronto-striato-thalamo-frontal dan dalam interaksi antara korteks frontal, hippocampus, nucleus accumbens, dan VTA. Di dalam dan di antara daerah otak ini, dopamin dan sistem glutamat berinteraksi dengan cara yang sangat kompleks, dan disfungsi dalam interaksi ini merupakan penjelasan patomekanistik sentral untuk perkembangan gangguan skizofrenia. Efek subikulum yang dimediasi glutamatergik ini pada nukleus accumbens lebih lanjut mengarah pada peningkatan proyeksi GABA-ergik ke ventral pallidum dengan aktivitas tonik berkurang dari pallidum dan disinhibisi berturut-turut neuron dopamin di VTA. Dengan cara ini, hiperaktivitas hipokampus ventral yang diamati pada gangguan skizofrenia dapat menyebabkan overstimulasi dan hiperaktivitas neuron VTA dopaminergik yang dapat menjelaskan berbagai gejala, khususnya fenomena delusi (Gruber *et al.*, 2014).

Regulasi pelepasan dopamin oleh stimulasi mGlu2/3 bergantung pada wilayah ini pada pelepasan dopamin dapat menjelaskan efek antipsikotik dari agonis reseptor mGlu2/3. Blokade reseptor 5-HT<sub>2A</sub> diduga terlibat dalam aksi antipsikotik atipikal seperti clozapin dan risperidon. Reseptor 5-HT<sub>2A</sub> telah disarankan untuk berinteraksi dengan

reseptor mGlu2, baik secara fungsional maupun anatomis, di korteks frontal. Reseptor mGlu2/3 secara negatif mengatur respon yang dimediasi reseptor 5-HT<sub>2A</sub> secara perilaku dan neurokimiawi, dengan memblokir pelepasan glutamat yang distimulasi (Chaki & Hikichi, 2011).

## **2.2 Terapi Risperidon pada Skizofrenia**

### **2.2.1 Farmakokinetik Risperidon**

Risperidon, turunan benzisoksazol, adalah antipsikotik generasi kedua yang memiliki afinitas tinggi untuk beberapa reseptor termasuk 5-HT<sub>2A</sub> serotonin, D<sub>2</sub> dopamin, 1, 2 adrenergik, dan reseptor histamin. Risperidon telah banyak digunakan untuk skizofrenia akut dan kronis dan dapat meringankan gejala skizofrenia dan meningkatkan kinerja sosial dan individu. Risperidon tersedia sebagai tablet, larutan oral, kapsul, tablet terdispersi, tablet disintegrasi oral (ODT), dan Oral dispersible film (ODF) dalam kekuatan dosis mulai dari 0,5 hingga 4 mg. Diminum secara oral, risperidon diserap dengan sempurna dan cepat. Bioavailabilitas oral risperidon adalah sekitar 70% dan metabolisme pra-sistemik menghasilkan metabolit aktif 9-hidroksi (9-OH) risperidon melalui sitokrom P450 2D6, 3A4, dan 3A5 (Chen *et al.*, 2020).

Setelah pemberian oral, risperidon hampir seluruhnya diserap di saluran gastrointestinal dengan hanya 1% dari dosis yang ditemukan dalam tinja sebagai obat yang tidak berubah. Bioavailabilitas absolut risperidon adalah 70% dan relatif bioavailabilitas oral dari tablet adalah

94% jika dibandingkan dengan larutan. Pengikatan protein plasma risperidon adalah 90% dan metabolit aktifnya, 9-hidroksi-risperidon sebesar 77%. Waktu paruh plasma ( $t_{1/2}$ ) risperidon adalah 3 jam pada metabolisme ekstensif dan 20 jam pada metabolisme buruk, yang kontras dengan waktu paruh 24 dari 21 jam pada metabolisme ekstensif dan 30 jam pada metabolisme buruk. Pemberian makanan mempengaruhi farmakokinetik secara substansial dan alkohol tidak disarankan. Nilai klirens untuk risperidon 4,6 L/jam (Chopko & Lindsley, 2018).

### **2.2.2 Farmakodinamika Risperidon**

Profil farmakologis untuk risperidon ditandai dengan afinitas yang sangat tinggi untuk reseptor serotonin 5-HT<sub>2A</sub> dan afinitas yang cukup tinggi untuk reseptor dopamin D<sub>2</sub>, reseptor histamin H<sub>1</sub>, dan reseptor 1- dan 2-adrenergik. Studi *in vitro* dengan preparat otak tikus menunjukkan bahwa risperidon memiliki afinitas 10-20 kali lipat lebih besar untuk reseptor 5-HT<sub>2A</sub> daripada reseptor D<sub>2</sub>. Tidak seperti antipsikotik lainnya, risperidon tidak memiliki afinitas terhadap reseptor muskarinik dan oleh karena itu tidak menghasilkan efek samping antikolinergik (Chopko & Lindsley, 2018).

### **2.2.3 Dosis dan Interaksi Risperidon Pada Skizofrenia**

Risperidon adalah antipsikotik atipikal yang relatif dapat ditoleransi dengan baik dan lebih kecil kemungkinannya untuk menginduksi efek samping ekstrapiramidal dibandingkan antipsikotik konvensional, menimbulkan EPS yang bergantung pada dosis pada 60-70% pasien

dengan dosis tinggi (>6 mg/hari). Indeks terapeutik terbatas sehubungan dengan kemanjuran dan efek samping oleh variabilitas intraspecies, sering mengakibatkan penyesuaian dosis dan pemberian secara individual. Risperidon memiliki banyak dosis dan bentuk pemberian yang dapat diterima, seperti yang digambarkan pada Tabel 3.

Tabel 3. Dosis dan cara pemberian risperidon pada skizofrenia berdasarkan populasi

| <b>Populasi</b> | <b>Dosis awal</b> | <b>Titiasi</b> | <b>Dosis target</b> | <b>Rentang dosis efektif</b> |
|-----------------|-------------------|----------------|---------------------|------------------------------|
| Dewasa          | 2 mg/hari         | 1-2 mg/hari    | 4-8 mg/hari         | 4-16 mg/hari                 |
| Remaja          | 0,5 mg/hari       | 0,5-1 mg/hari  | 3 mg/hari           | 1-6 mg/hari                  |

Sumber: Chopko & Lindsley (2018)

#### **2.2.4 Indikasi dan Kontraindikasi Risperidon**

Risperidon disetujui FDA untuk pengobatan skizofrenia (dewasa, remaja berusia 13-17 tahun), gangguan bipolar I baik sendiri atau dalam kombinasi dengan lithium atau valproate (dewasa, anak-anak/remaja berusia 10-17 tahun), dan iritabilitas terkait autisme (dewasa, anak-anak/remaja berusia 5-16 tahun). Di Eropa, Selandia Baru, Inggris Raya, dan Australia, risperidon saat ini juga dilisensikan untuk pengobatan gejala perilaku dan psikologis demensia (BPSD), meskipun pengobatan biasanya terbatas hingga sampai enam minggu untuk pasien dengan agresi persisten. Risperidon juga telah terbukti memperbaiki depresi pada pasien yang resisten terhadap inhibitor reuptake serotonin selektif (SSRI), meskipun pengobatan ini saat ini tidak disetujui FDA. Risperidon

dikontraindikasikan pada pasien dengan hipersensitivitas yang diketahui terhadap produk atau komponennya (Chopko & Lindsley, 2018).

### **2.2.5 Efek Samping Risperidon**

Seperti antipsikotik lainnya, risperidon dapat menyebabkan berbagai efek samping, umumnya ( $\geq 10\%$ ) mengantuk, nafsu makan meningkat, kelelahan, rinitis, infeksi saluran pernapasan atas, muntah, batuk, inkontinensia urin, peningkatan air liur, sembelit, demam, Parkinsonisme, distonia, sakit perut, cemas, mual, pusing, mulut kering, tremor, ruam, akatisia, dan dispepsia. Reaksi merugikan yang umum dialami dari penghentian risperidon adalah mengantuk, mual, sakit perut, pusing, muntah, agitasi, dan akatisia. Peningkatan kadar prolaktin dapat terjadi pada antagonisme dopaminergik dan dapat menyebabkan serangkaian gejala, seperti galaktorea, ginekomastia, gangguan menstruasi, disfungsi seksual, infertilitas, hirsutisme dan osteopenia pada orang dewasa, serta gangguan pertumbuhan dan pematangan seksual pada anak-anak (Chopko & Lindsley, 2018).

### **2.2.6 Mekanisme Risperidon Pada Skizofrenia**

Menurut mekanisme antipsikotik tipikal, seperti klorpromazin dan haloperidol, serta antipsikotik atipikal, seperti clozapin, disfungsi aktivitas neuron dopaminergik dan serotonergik menyebabkan skizofrenia, dan blokade reseptor D2 dan/atau Reseptor 5-HT<sub>2A</sub> dianggap sebagai pengobatan yang efektif. Namun, studi klinis yang menggunakan antipsikotik tipikal dan atipikal telah dengan jelas menunjukkan bahwa

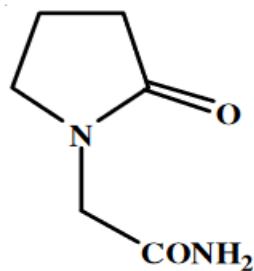
hipotesis dopamin dan/atau serotonin itu sendiri tidak cukup untuk sepenuhnya menjelaskan kompleksitas skizofrenia (Chaki & Hikichi, 2011).

Risperidone memiliki afinitas yang rendah terhadap reseptor muskarinik kolinergik dan afinitas yang relatif tinggi terhadap reseptor 5-HT<sub>2</sub>, hal tersebut menunjukkan bahwa fungsi kognitif pada pasien skizofrenia dapat dipengaruhi oleh terapi risperidone. Pada pasien Skizofrenia yang mendapatkan terapi risperidon terjadi perbaikan fungsi kognitif (Musta'ina et al., 2022).

## 2.3 Piracetam

### 2.3.1 Definisi dan Struktur Kimia Piracetam

Piracetam atau 2-oxo-1-pyrrolidine acetamide merupakan agen nootropic prototipe yang digunakan secara klinis untuk pengobatan gangguan memori pada pasien usia lanjut, alkoholisme, epilepsi, penyakit Alzheimer, demensia, skizofrenia dan lain-lain. Piracetam memiliki berat molekul 142.156 g/mol dan rumus molekul C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Gambar 7) (Dutta & Mathrusri Annapurna, 2021).



Gambar 7. Struktur kimia piracetam  
Sumber: Dhama *et al.* (2022)



Piracetam larut dalam metanol, etanol, DMSO dan air. Piracetam tersedia sebagai tablet, injeksi, sirup dan kapsul. Piracetam digunakan untuk pengobatan mioklonus, yaitu kejang otot yang tidak terduga. Piracetam juga digunakan untuk memperbaiki gangguan kognitif (Dutta & Mathrusri Annapurna, 2021). Selain itu piracetam dapat mempotensiasi fungsi neuron dengan fungsi neuroprotektif tambahan seperti meningkatkan metabolisme seluler dan glikolisis oksidatif, serta mengoptimalkan aliran darah otak dan mengurangi risiko trombotik dengan meningkatkan fungsi eritrosit dan mengurangi agregasi trombosit (Lee & Hillis, 2008).

Piracetam merupakan obat nootropik berkorelasi dengan penghambatan asam aminobutirat (GABA) neurotransmitter. Piracetam merupakan agen awal yang bekerja pada fungsi kognitif tanpa sedasi. Efek piracetam secara independen berhubungan langsung dengan reseptor postsynaptic (GABA). Piracetam menghasilkan perubahan dalam sejumlah sistem neurotransmitter otak sehingga menyebabkan efek neuroprotektif dan antikonvulsan; mempengaruhi plastisitas neuron yang meningkatkan metabolisme glukosa dan oksigen di daerah otak hipoksia sehingga piracetam efektif dalam pengobatan demensia dan gangguan kognitif (Alkuraishy, 2014).

### **2.3.2 Pengaruh Piracetam pada Skizofrenia terhadap Fungsi Kognitif**

Piracetam merupakan turunan siklik dari asam gamma-aminobutyric (GABA), Pada tingkat neuronal, piracetam memodulasi

neurotransmisi dalam jangkauan sistem transmisi (termasuk kolinergik dan glutamatergik), memiliki efek neuroprotektif dan meningkatkan neuroplastisitas, piracetam menunjukkan efek pada pengaturan pelepasan glutamat yang diamati di korteks dan hippocampus, menunjukkan keterlibatan reseptor NMDA yang diinduksi oleh piracetam (Suliman *et al.*, 2016). Penurunan kadar NMDA reseptor berkaitan dengan penurunan fungsi kognitif. Penggunaan piracetam dapat meningkatkan densitas reseptor NMDA sampai 20% dan berkaitan dengan meningkatnya perbaikan fungsi kognitif (Cohen & Muller, 1993).

Interaksi piracetam dengan membran sel pertama kali dilaporkan dalam sebuah penelitian di mana piracetam sebagian mencegah perubahan terkait alkohol dalam fosfatilkolin sintetik lapisan tunggal (Fassoulaki *et al.*, 1985.). Pengamatan ini kemudian didukung oleh resonansi magnetik studi spektroskopi yang melibatkan membran buatan, yang menunjukkan molekul piracetam mengelilingi kelompok polar utama fosfolipid. Kompleks obat-lipid seluler yang dihasilkan diperkirakan menginduksi reorganisasi lipid, yang dapat mempengaruhi membran fungsi dan fluiditas, sehingga memperbaiki fluiditas membran yang memungkinkan terjadinya perbaikan neurotransmisi, peningkatan neuroplastisitas, neuroprotektif maupun sebagai antikonvulsi. (Bengt Winblad.,2005) Efek piracetam pada fluiditas membran tidak terbatas pada membran otak, namun. Dalam sebuah penelitian yang dilaporkan oleh Müller dan rekan (Müller WE *et al.*, 1999) inkubasi dengan piracetam

(1,0 mmol L<sup>-</sup>) secara signifikan meningkatkan fluiditas membran trombosit (sebagaimana diukur menggunakan Teknik anisotropi DPH) dalam sampel dari orang tua tetapi bukan manusia muda

Penelitian menggunakan Piracetam pada pasien skizofrenia yang diberi obat psikotropika terus menerus selama minimal 3 minggu kemudian diberi piracetam sebagai tambahan dalam dosis tetap 2400 mg setiap hari selama 8 minggu menunjukkan bahwa ada peningkatan perbaikan fungsi kognitif dan gejala klinis yang cepat dan signifikan setelah pemberian bersama piracetam (Kabes *et al.*, 1979). Penelitian lain dengan penggunaan piracetam 2400 mg versus placebo selama 12 minggu menunjukkan perbaikan pada fungsi kognitif dan perbaikan perilaku pada pasien skizofrenia (Chouinard *et al.*, 1983 ; Dimond *et al.*, 1979). Penggunaan piracetam 3200 mg sebagai tambahan pengobatan antipsikotik reguler selama 8 minggu untuk pasien skizofrenia menunjukkan perbaikan fungsi kognitif (Noorbala *et al.*, 1999).

Piracetam merupakan obat nootropik yang dapat meningkatkan fungsi mental pada pasien dengan skizofrenia. Hasil penelitian melaporkan bahwa ada peningkatan signifikan secara statistik fungsi perilaku atau kognitif dengan pengobatan piracetam versus plasebo pada pasien dengan skizofrenia (Nguyen, 2015). Piracetam juga merupakan antioksidan kuat, neuroprotektor otak, penambah metabolisme saraf, dan agen integratif otak. Penelitian pada 40 pasien skizofrenia DSM-IV dan afektif skizofrenia dengan DSM-IV diskinesia tardif dimana semua subjek

penelitian menerima pengobatan antipsikotik biasa kemudian 20 pasien diberi pengobatan piracetam (4800 mg/hari) selama 4 minggu. Hasil menunjukkan bahwa piracetam efektif dalam mengurangi gejala tardive dyskinesia (Libov *et al.*, 2007). Penelitian lain juga melaporkan bahwa penggunaan piracetam pada skizofrenia berpengaruh positif signifikan pada keparahan gejala total (Çakici *et al.*, 2019).

### **2.3.3 Dosis dan Efek samping Piracetam**

1. Aturan penggunaan piracetam tablet dan sirup :

- Terapi tambahan dalam gangguan pada sisten saraf pusat (mioklonus kortikal).
  - Dewasa: Awalnya, 7.2 gram setiap hari dalam 2-3 dosis terbagi; dapat meningkat 4.8 gram setiap 3-4 hari.
  - Maksimal : 24 gram setiap hari dalam 2-3 dosis terbagi.
- Terapi tambahan pada penurunan kognisi otak karena gangguan otak (insufisiensi serebrokortikal)
  - Dewasa: 2.4 gram setiap hari dalam 2-3 dosis terbagi. Untuk kasus yang parah: Hingga 4.8 gram setiap hari atau lebih tinggi.

2. Aturan penggunaan Piracetam Injeksi

- Terapi tambahan dalam gangguan pada sistem saraf pusat (mioklonus kortikal).

Dewasa: Awalnya, 7.2 gram setiap hari dalam 2-3 dosis terbagi; dapat meningkat 4.8 gram setiap 3-4 hari. Diberikan melalui injeksi intravena (pembuluh darah).

- Maksimal : 24 gram setiap hari dalam 2-3 dosis terbagi.
- Terapi tambahan pada penurunan kognisi otak karena gangguan otak (insufisiensi serebrokortikal).
- Dewasa: 2.4 gram setiap hari dalam 2-3 dosis terbagi. Untuk kasus yang parah: Hingga 4.8 gram setiap hari atau lebih tinggi. Diberikan melalui injeksi intravena (pembuluh darah).

Pada penelitian sebelumnya didapatkan Piracetam 4g/hari secara Intra vena memberikan efek yang signifikan terhadap perbaikan gejala ekstrapiramidal yang disebabkan oleh pengaruh obat antipsikotik (Kabes et al.,1982).

efek samping yang mungkin terjadi selama penggunaan Piracetam, yaitu:

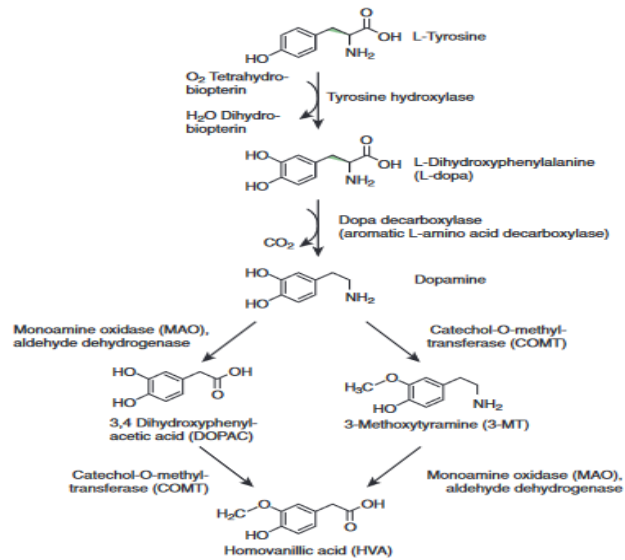
- Nyeri perut, diare, mual, muntah.
- Gugup, agitasi
- Depresi
- Mengantuk
- Vertigo, sakit kepala
- Insomnia
- Kebingungan
- Ruam, dan gatal

## **2.4 Homovanilic Acid**

### **2.4.1 Definisi Homovanilic Acid**

*Homovanilic acid* (HVA) merupakan metabolit utama dopamin,

dimana konsentrasi HVA menggambarkan aktivitas dopamin di otak (Cao et al., 2020). Dopamin dibentuk dari levodopa (L-dopa) oleh enzim aromatik L-amino acid decarboxylase (AAADC), yang biasa disebut dopa decarboxylase. Setelah disintesis, dopamin diambil ke dalam vesikel sinaptik oleh vesikular monoamine transporter 2 (VMAT2). Dopamin dapat dimetabolisme oleh monoamine oxidase (MAO) menjadi 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC), oleh catechol-O-methyltransferase (COMT) menjadi 3-methoxytyramine (3-MT) (juga disebut 3-O-methyldopamine), dan oleh kedua enzim secara serial menjadi *homovanillic acid* (HVA). DOPAC dapat berdifusi keluar dari prasinaps di mana menghadapi COMT pada neuron postsinaptik, sel endotel atau sel glial dan diubah ke HVA. MAO-B menonjol di ganglia basal, dan sebagian besar di sel glial. Setiap dopamin yang tidak diambil di presinaptik berdifusi ke dalam sel glial (DAT tidak diperlukan dalam sel nondopaminergik) di mana akan diubah menjadi HVA. HVA dan DOPAC akhirnya akan berdifusi keluar sel dan masuk ke dalam sirkulasi atau ke dalam CSF melalui pleksus koroid (Gambar 8) (Fahn et al., 2011).



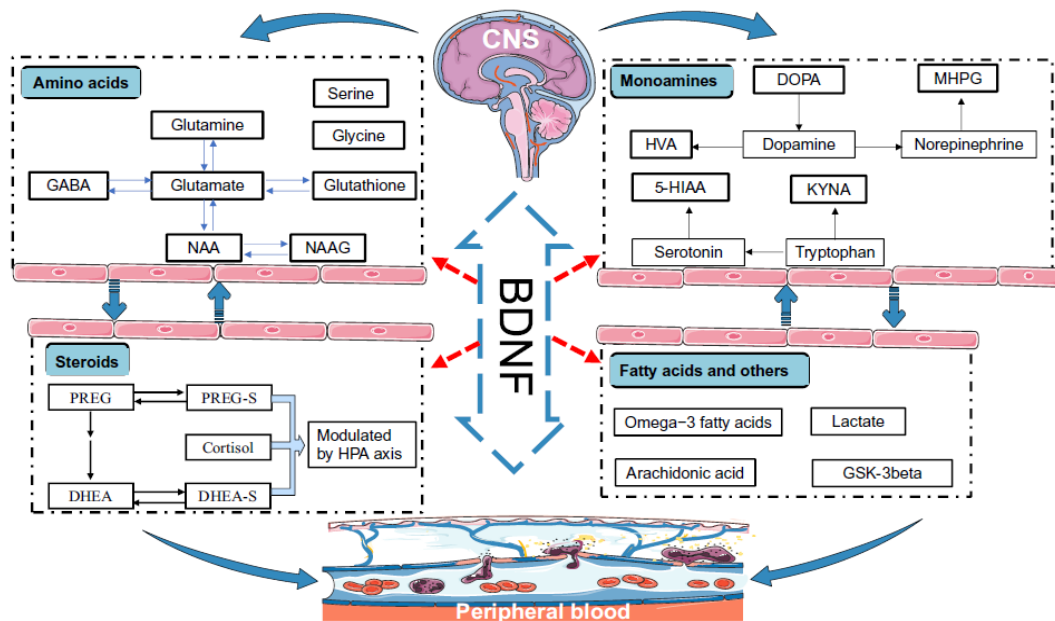
Gambar 8. Metabolisme dopamin  
 Sumber: Fahn *et al.* (2011)

#### 2.4.2 Peran Homovanillic Acid plasma pada Skizofrenia

Metabolit monoaminergik seperti dopamin (DA), serotonin 5-hydroxytryptamine (5-HT), norepinefrin (NE) dan metabolit terkaitnya termasuk asam homovanillic (HVA), 3-metoksi-4-hidrofenilglikol (MHPG), 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA), asam kynurenic (KYNA) berhubungan dengan patofisiologi skizofrenia (Cao *et al.*, 2020; Erhardt *et al.*, 2017). Pada HVA yang merupakan metabolit utama dopamin, pensinyalan dopaminergik yang terlalu aktif berperan penting dalam hipotesis dopamin skizofrenia. HVA diregulasi di cairan serebrospinal pasien dengan skizofrenia. Kadar HVA di cairan serebrospinal, dan terutama sensitivitasnya terhadap pengobatan antipsikotik menjadikan kadar HVA berguna untuk memprediksi prognosis pada skizofrenia (Cao *et al.*, 2020).

HVA menjadi salah satu kandidat biomarker metabolik potensial untuk skizofrenia berdasarkan interaksi dan korelasi antara BDNF dan biomarker metabolik lainnya di sistem saraf pusat dan jaringan darah tepi, yang terutama dibagi menjadi empat kategori, seperti yang ditunjukkan di atas: 1) asam amino; 2) monoamina; 3) steroid; 4) asam lemak dan lain-lain. Pertama, dilaporkan bahwa biomarker metabolik ini mampu melintasi sawar darah otak, dengan korelasi signifikan antara sistem saraf pusat dan darah perifer, yang mencakup jalur biologis metabolit monoaminergik, glutamatergik, GABAergik, dan metabolit lainnya. Kedua, karena mekanisme yang mendasari interaksi ini masih belum sepenuhnya dipahami, garis putus-putus digunakan untuk menggambarkan kemungkinan interaksi antara BDNF dan biomarker metabolik lainnya. Secara khusus, BDNF terlibat dalam pemeliharaan fungsi dopaminergik. Dalam sistem glutamatergik dan GABAergik, BDNF dapat meningkatkan pelepasan neurotransmitter glutamatergik rangsang di pra-sinaps dan bahkan menurunkan regulasi ekspresi reseptor GABA di pasca-sinaps. Demikian juga, BDNF secara tidak langsung mempengaruhi perkembangan sistem serotonergik (Gambar 9) (Cao et al., 2020).





Gambar 1. Representasi skema peran HVA pada skizofrenia  
 Sumber: Cao *et al.* (2020)

Aktivitas dopaminergik di sistem saraf pusat berhubungan dengan perifer sehingga dilaporkan bahwa plasma HVA dapat menggambarkan aktivitas dopamin sistem saraf pusat. Sebagian besar HVA plasma berasal dari perifer dan HVA plasma berkorelasi berguna dengan respons neuroleptik dan gejala psikotik (Cao *et al.*, 2020). Dilaporkan bahwa ada hubungan positif antara keparahan gejala skizofrenia dan konsentrasi HVA plasma pada pasien skizofrenia yang tidak diobati (Davis *et al.*, 1985).

Konsentrasi HVA plasma dianggap menggambarkan, sebagian, metabolisme dopamin sentral dan dapat menilai peran neurotransmisi dopamin pada skizofrenia. Penelitian HVA plasma pada pasien skizofrenia DSM-IV tanpa pengobatan diperoleh sebesar  $10,11 \pm 0,52$  ng/ml yang meningkat secara signifikan dibandingkan dengan subyek kontrol sehat

dengan HVA plasma sebesar  $8,77 \pm 0,39$  ng/ml. pHVA (Zhang *et al.*, 2001).

#### **2.4.3 Efek Terapi piracetam pada Kadar Homovanilic Acid pada Skizofrenia**

Berdasarkan penelitian pada hewan dan manusia, HVA di cairan serobrospinal meningkat pada minggu-minggu pertama pengobatan. Setelah satu bulan, kadar HVA cairan serebrospinal menjadi normal, dan dapat lebih lama apabila pengobatan dengan antipsikotik generasi kedua. Penelitian pada manusia menunjukkan bahwa antipsikotik menginduksi penurunan HVA cairan serebrospinal dan berhubungan dengan meningkatnya gejala positif (Gasnier *et al.*, 2021). HVA menjadi alat tidak langsung untuk menilai perubahan pergantian dopamin pada pasien skizofrenia (Davidson *et al.*, 1991). Kadar HVA plasma pada pasien skizofrenia juga dilaporkan tidak berbeda dari kontrol pada awal atau secara signifikan berubah selama pengobatan risperidon. Hal ini karena peningkatan regulasi aktivitas MAO di otak setelah pengobatan berulang dengan risperidon, yang sebagian dapat menjelaskan kembalinya metabolisme dopamin ke tingkat normal (Cai *et al.*, 2011).

Efek piracetam pada metabolisme dopamin di jaringan striatal tikus dan pada efek perilaku dan biokimia haloperidol dipelajari. Piracetam dalam dosis 600 mg/kg dan 1.000 mg/kg meningkatkan kadar metabolit dopamin (asam homovanilat dan asam 3,4-dihidroksifenilasetat) tetapi tidak mempengaruhi kandungan dopamin di striatum. Piracetam (1.000

mg/kg) juga meningkatkan katalepsi yang diinduksi haloperidol pada tikus. Efek piracetam pada metabolisme dopamin di jaringan striatal tikus dan pada efek fungsi kognitif telah diteliti pada tikus dimana piracetam dalam dosis 600 mg/kg dan 1.000 mg/kg meningkatkan HVA di striatum. Efek piracetam pada fungsi kognitif dapat dihubungkan dengan aksinya pada transmisi dopaminergik. (Rago *et al.*, 1981). Penelitian lain melaporkan bahwa piracetam, pada 5 g/kg, meningkatkan kadar asam dihidroksifenilasetat, HVA dan 3-metoksi-4-hidroksifeniletilena glikol. Piracetam juga meningkatkan konsentrasi prolaktin dalam plasma. Tingkat dopamin tidak berubah di tuberkel olfaktorius dan striatum. Efek ini berbeda dari yang diperoleh dengan obat-obatan seperti amfetamin. Dengan demikian, piracetam mempercepat pergantian katekolamin otak (CA) melalui blokade reseptor CA, seperti yang disarankan untuk obat neuroleptik (Nybfick *et al.*, 1979).

## **2.5 Skala *Montreal Cognitive Assessment* versi Indonesia (MoCA-Ind)**

Montreal Cognitive Assessment (MoCA) mulai dikembangkan awal tahun 2000. Tes MoCA dapat menilai fungsi berbagai domain kognitif dalam waktu sekitar 10 menit. MoCA terdiri dari 8 domain kognitif meliputi : fungsi eksekutif, kemampuan visuospasial, atensi dan konsentrasi, memori, bahasa, konsep berfikir, kalkulasi, dan orientasi. MoCA tes pertama kali dikembangkan di institusi klinik Quebec Kanada, tahun 2000 oleh Nasreddine Ziad S, MD, dibimbing oleh guru besar dari UCLA, Jeffrey Cummings. MoCA dibuat berdasarkan gangguan domain yang

sering dijumpai pada MCI. Versi awal mencakup 10 domain kognitif. Lima tahun pertama setelah digunakan, diubah menjadi 8 domain kognitif yakni visospasial/eksekutif, penamaan, memori, memori tertunda, atensi, bahasa, abstraksi, dan orientasi. Skor tertinggi adalah 30 poin, sementara skor 26 ke atas dianggap normal. Cut-off point MoCA berdasarkan berbagai studi di luar negeri adalah 26 (Effendi, Camelia, et al., 2018; Husein et al., 2010).

Validasi tes MoCA di Indonesia dilakukan dengan menggunakan konsep WHO yang terdiri atas 7 langkah. Dari hasil penelitian ini didapatkan nilai Kappa total antara 2 orang dokter (inter rater) adalah 0,820. Sedangkan pada tiap-tiap ranah sebagai berikut : Visuospasial/eksekutif 0,817; penamaan (naming) 0,985; dan atensi 0,969. Sementara untuk ranah bahasa 0,990; abstraksi 0,957; memori 0,984, dan orientasi adalah 1,00 (Husein et al., 2010). Spesifitas MoCA untuk mengeksklusi kontrol normal cukup baik yaitu 87% dan sensitivitas dari Moca telah diperkirakan sangat baik yaitu 90% untuk mendeteksi gangguan kognitif ringan, dan jauh lebih sensitifitas daripada MMSE (Effendi, Amin, et al., 2018; Effendi, Camelia, et al., 2018)