

NASKAH UJIAN AKHIR
NATIONAL BOARD EXAMINATION
SELASA, 10 Oktober 2023

TESIS

**PENGARUH TERAPI ADJUVAN STATIN TERHADAP
KADAR IL-6 SERUM, PEMERIKSAAN PROFIL LIPID DAN
GEJALA KLINIS PADA PASIEN SKIZOFRENIA YANG
DITERAPI DENGAN RISPERIDON**



Disusun dan Diajukan oleh
dr. Ardiansyah
C065191002

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

**PENGARUH TERAPI ADJUVAN STATIN TERHADAP KADAR
IL-6 SERUM, PEMERIKSAAN PROFIL LIPID DAN GEJALA
KLINIS PADA PASIEN SKIZOFRENIA YANG DITERAPI
DENGAN RISPERIDON**

KARYA AKHIR

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

KEDOKTERAN JiWA

Disusun dan Diajukan oleh

ARDIANSYAH

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JiWA

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

LEMBAR PENGESAHAN

**PENGARUH TERAPI ADJUVAN STATIN TERHADAP KADAR IL-6 SERUM,
PEMERIKSAAN PROFIL LIPID DAN GEJALA KLINIS PADA PASIEN
SKIZOFRENIA YANG DITERAPI DENGAN RISPERIDON**
*Effect of statin adjuvant therapy on IL-6, lipid profile examination and clinical symptoms
in schizophrenic patients treated with risperidone*

Disusun dan Diajukan oleh:

ARDIANSYAH

C065191002

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 20 Juli 2023

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama

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

Pembimbing Pendamping

dr. Kristian Liaury, Ph.D, Sp.KJ
NIDN: 8958020021

Ketua Program Studi

Dr. dr. Saidah Syamsuddin, 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.Ardiansyah

NIM : CO65191002

Program Studi : Spesialis Kedokteran Jiwa

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis yang saya susun yang berjudul **“Pengaruh terapi adjuvan statin terhadap kadar IL-6 serum, pemeriksaan profil lipid dan gejala klinis pada pasien skizofrenia yang diterapi dengan 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, 17 September 2023

Yang menyatakan,



Ardiansyah

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kita panjatkan kepada Allah SWT atas limpahan nikmat, berkah, dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul "*Pengaruh terapi adjuvan statin terhadap kadar IL-6 serum, pemeriksaan profil lipid dan gejala klinis pada pasien skizofrenia yang diterapi dengan risperidon*" sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kedokteran Jiwa.

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

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

1. Rektor Universitas Hasanuddin, **Prof. 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 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 **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 sekaligus Penasehat Akademik penulis dan pembimbing utama dalam penyusunan tesis ini, **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** dan sebagai penguji atas koreksi, saran dan yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga memberikan bimbingan kepada penulis dalam proses penyusunan tesis ini.
7. **dr. Kristian Liaury, Ph.D, Sp.KJ**, sebagai pembimbing anggota dan **Dr.dr. Arifin Seweng, MPH** sebagai Pembimbing Metodologi Penelitian yang banyak memberikan masukan, bantuan, arahan, perhatian, bimbingan dan dorongan motivasinya yang tidak kenal lelah kepada penulis selama proses pendidikan, serta **Dr. Uleng Bahrn,**

Sp.PK(K), Ph.D sebagai Penguji, atas koreksi, saran dan 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 Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa FK-UNHAS yang tak kenal lelah memberikan nasihat, arahan, dorongan, dan motivasi kepada penulis selama pendidikan.
10. Kedua orang tua penulis ayahanda **Edison Estani (alm)** dan ibunda **Nursialis** atas kasih sayang, nasihat, dukungan, dan terutama doa tak kenal lelah yang senantiasa diberikan sehingga bisa melewati masa pendidikan ini. Kepada istri tercinta **dr. Della Amanda Putri** atas kasih sayang, pendampingan, doa dan motivasi yang diberikan. Kepada anak terkasih **Ashalina Yumna Nurardilla, Abrar Mehrandra Al Ghaizan dan Dalam kandungan** yang selalu menjadi penyemangat penulis. Kepada mertua ayahanda **Anand Anshorullah** dan ibunda **Pipin S Agraeni** yang senantiasa memberikan dukungan dan doa selama penulis menjalani pendidikan.

11. Teman-teman seangkatan, **dr. Bambang Purnomo, dr Febry, dr. Lutfi Jauhari** dan **dr. Nur Insani Abbas** 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.
13. Rekan Residen Psikiatri FK UNHAS yang telah memberikan dukungan dan bantuan selama masa pendidikan.
14. Seluruh responden penelitian yang telah turut dalam penelitian ini serta pihak RSKD Dadi Provinsi Sulawesi Selatan dan RSPTN UNHAS atas bantuannya selama masa penelitian.
15. 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, sehingga penulis memohon maaf apabila terdapat hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini, dan kritik serta saran yang membangun sangat diharapkan demi perbaikan lebih lanjut.

Makassar, 17 September 2023



Ardiansyah

ABSTRAK

Ardiansyah. pengaruh terapi adjuvan statin terhadap IL-6 serum, pemeriksaan profil lipid dan gejala klinis pada pasien skizofrenia yang diterapi dengan risperidon. (dibimbing oleh Saidah Syamsuddin, Kristian Liaury, Arifin Seweng).

Latar Belakang: Skizofrenia merupakan penyakit mental yang disebabkan oleh interaksi gen-lingkungan. Ada peran disregulasi inflamasi pada patogenesis skizofrenia yang ditandai dengan peningkatan kadar interleukin-6 serum. Penggunaan antipsikotik generasi pertama dapat menyebabkan timbulnya gejala negatif skizofrenia. Pengobatan menggunakan adjuvan antiinflamasi memberikan potensi efek yang lebih baik dengan menurunkan gejala negatif. Statin telah diperkenalkan sebagai agen antiinflamasi yang dapat digunakan sebagai adjuvan terapi skizofrenia.

Tujuan: mengetahui pengaruh terapi adjuvan statin terhadap IL-6 serum, profil lipid dan gejala klinis pada pasien skizofrenia yang diterapi dengan risperidone.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain *Randomized clinical trial* dengan pendekatan double-blind. Penelitian dilakukan pada 36 pasien skizofrenia yang dirawat di Rumah Sakit Khusus Daerah Dadi Provinsi Sulawesi Selatan. Pasien dikelompokkan menjadi 2 secara acak yaitu 18 pasien diberi risperidon 4-6 mg/hari dan terapi adjuvan simvastatin oral 40 mg/hari selama 8 minggu (perlakuan) dan 18 pasien diberikan risperidon 4-6 mg/hari (kontrol). Dilakukan pengukuran kadar IL-6 serum dan profil lipid berupa kadar trigliserida, kolesterol, HDL dan LDL pada sebelum terapi dan 8 minggu. Dilakukan pengukuran gejala klinis PANSS pada sebelum terapi, 4 minggu dan 8 minggu pasca terapi. Data dianalisis dengan uji Independent sample t test, Mann Whitney, paired t test, Wilcoxon, korelasi Spearman dan chi square.

Hasil: Hasil menunjukkan bahwa ada penurunan signifikan kadar IL-6 serum pada kelompok perlakuan, namun tidak pada kontrol. Terdapat penurunan kadar IL-6 serum pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi adjuvan statin yang lebih besar (51.1%) dibandingkan pada pasien skizofrenia yang hanya mendapatkan terapi risperidone (33.2%). Pasien skizofrenia yang mendapat adjuvan statin mengalami perbaikan gejala klinis yang sangat banyak, namun pada tanpa adjuvan perbaikan gejala klinis hanya perbaikan sedang. Penggunaan adjuvan statin dapat menurunkan kadar kolesterol, trigliserida dan LDL dan meningkatkan kadar HDL setelah terapi 8 pekan. Semakin menurun kadar IL-6 serum pasien skizofrenia berhubungan dengan semakin menurunnya skor PANSS yang menunjukkan terjadinya perbaikan klinis yang semakin membaik pada terapi adjuvan statin risperidon.

Kesimpulan: Terapi adjuvan simvastatin secara oral 40 mg/hari selama 8 minggu mampu menurunkan gejala klinis, kadar IL-6 serum dan perbaikan profil lipid yang lebih baik dibandingkan hanya terapi dengan risperidon.

Kata kunci: Kadar interleukin-6 serum, risperidon, skizofrenia, statin.

ABSTRACT

Ardiansyah. Effect of statin adjuvant therapy on IL-6, lipid profile examination and clinical symptoms in schizophrenic patients treated with risperidone. (supervised by Saidah Syamsuddin, Kristian Liaury, Arifin Seweng).

Background: Schizophrenia is a mental illness caused by gene-environment interaction. There is a role for dysregulation of inflammation in the pathogenesis of schizophrenia which is characterized by increased levels of interleukin-6. The use of first generation antipsychotics can cause negative symptoms of schizophrenia. Treatment using anti-inflammatory adjuvants has the potential to have a better effect by reducing negative symptoms. Statins have been introduced as anti-inflammatory agents that can be used as adjuvant therapy for schizophrenia.

Objective: To determine the effect of adjuvant statin therapy on IL-6, lipid profile and clinical symptoms in schizophrenic patients treated with risperidone.

Methods: This study is an experimental study with a randomized clinical trial design with a double-blind approach. The study was conducted on 36 schizophrenic patients who were treated at Dadi Regional Special Hospital, South Sulawesi Province. Patients were randomized into 2 groups: 18 patients were given 4-6 mg/day of risperidone and 40 mg/day of oral simvastatin adjuvant therapy for 8 weeks (treatment) and 18 patients were given 4-6 mg/day of risperidone (control). IL-6 levels and lipid profiles were measured in the form of triglyceride, cholesterol, HDL and LDL levels before therapy and the 8th week. PANSS clinical symptoms were measured before therapy, week 4 and 8 after therapy. Data were analyzed using the Independent sample t test, Mann Whitney, Paired t test, Wilcoxon, Spearman correlation and chi square.

Results: The results showed that there was a significant decrease in serum IL-6 levels in the treatment group, but not in the control group. There was a greater decrease in serum IL-6 levels in schizophrenic patients who received adjuvant statin therapy (51.1%) compared to schizophrenic patients who only received risperidone therapy (33.2%). Schizophrenic patients who received adjuvant statins experienced a great deal of improvement in clinical symptoms, but those without adjuvants improved clinical symptoms only moderately. The use of statin adjuvants can reduce cholesterol, triglyceride and LDL levels and increase HDL levels after 8 weeks of therapy. The decrease in serum IL-6 levels in schizophrenic patients is associated with a decrease in the PANSS score which indicates an increasingly good clinical improvement in statin risperidone adjuvant therapy.

Conclusion: Simvastatin adjuvant therapy orally 40 mg/day for 8 weeks can reduce clinical symptoms, and serum IL-6 levels; and improve lipid profile better than therapy with risperidone alone.

Keywords: interleukin-6, risperidone, schizophrenia, statins

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	Error! Bookmark not defined.
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iii
KATA PENGANTAR	iv
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR BAGAN.....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Hipotesis Penelitian.....	5
1.5 Manfaat Penelitian	5
1.5.1 Manfaat Praktis.....	5
1.5.2 Manfaat Teoritis	5
1.5.3 Manfaat Metodologik	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Skizofrenia	7
2.1.1 Definisi Skizofrenia	7
2.1.2 Gejala Klinis Skizofrenia	8
2.1.3 Patofisiologi Skizofrenia.....	10
2.1.4 Diagnosis Skizofrenia	18
2.1.5 Penatalaksanaan Skizofrenia	20
2.1.6 Peran Inflamasi dan Sistem Kekebalan sebagai Target Potensial untuk Pengobatan skizofrenia	21
2.2 Interleukin-6	23
2.2.1 Definisi Interleukin-6	23
2.2.2 Mekanisme Peran IL-6 pada Skizofrenia	24

2.2.3	Kadar IL-6 serum pada Skizofrenia.....	26
2.2.4	Hubungan Kadar IL-6 dengan Gejala Klinis pada Skizofrenia	27
2.3	Terapi Risperidon pada Skizofrenia	29
2.3.1	Farmakokinetik dan Farmakodinamik Risperidon.....	29
2.3.2	Dosis Risperidon Pada Skizofrenia.....	31
2.3.3	Indikasi dan Kontraindikasi Risperidon	32
2.3.4	Efek Samping Risperidone	32
2.3.5	Mekanisme Aksi Risperidon Pada Skizofrenia	33
2.3.6	Efek Risperidon Terhadap Kadar IL-6 pada Skizofrenia...	34
2.4	Terapi adjuvan statin.....	36
2.4.1	Definisi Statin.....	36
2.4.2	Struktur Kimia Simvastatin.....	37
2.4.3	Mekanisme Aksi Simvastatin	38
2.4.4	Metabolisme dan Dosis Simvastatin	39
2.4.5	Indikasi dan Kontraindikasi Simvastatin	39
2.4.6	Efek samping simvastatin	40
2.4.7	Terapi Adjuvan Statin untuk Skizofrenia	41
2.4.8	Pengaruh Terapi adjuvan statin pada Skizofrenia terhadap Gejala Klinis.....	41
2.4.9	Efek Terapi Adjuvan Statin terhadap Kadar IL-6.....	44
BAB III	KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP.....	45
3.1	Kerangka Teori	45
3.2	Kerangka Konsep.....	46
BAB IV	METODE PENELITIAN	47
4.1	Desain Penelitian	47
4.2	Waktu dan Tempat Penelitian	47
4.3	Populasi dan Sampel Penelitian.....	47
4.3.1	Populasi Penelitian	47
4.3.2	Sampel Penelitian.....	48
4.3.3	Perkiraan Besar Sampel	48
4.3.4	Cara Pengambilan Sampel	49
4.4	Jenis Data Dan Instrumen Penelitian	50
4.4.1	Jenis Data.....	50

4.4.2	Instrumen Penelitian	50
4.5	Manajemen Penelitian.....	51
4.5.1	Pengumpulan Data	51
4.5.2	Teknik Pengolahan Data.....	54
4.5.3	Penyajian Data	55
4.6	Etik Penelitian	55
4.7	Identifikasi dan Klasifikasi Variabel.....	55
4.8	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	56
4.8.1	Definisi Operasional.....	56
4.8.2	Kriteria Objektif	57
4.9	Alur Penelitian.....	59
BAB V	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	60
5.1	Hasil Penelitian	60
5.1.1.	Karakteristik subyek penelitian.....	60
5.1.2.	Pengukuran skor PANSS dan kadar IL-6 serum <i>baseline</i> pada kelompok perlakuan dan kontrol	61
5.1.3.	Perbandingan skor PANSS pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol setelah terapi 4 pekan dan 8 pekan.	62
5.1.4.	Perbandingan kadar IL-6 serum.....	65
5.1.5.	Perbandingan perubahan kadar profil lipid.....	66
5.1.6.	Korelasi kadar IL-6 dan perubahan gejala klinis pada pasien dengan terapi risperidon dan terapi adjuvan statin.....	68
5.2	Pembahasan.....	69
BAB VI	KESIMPULAN DAN SARAN	81
6.1	Kesimpulan	81
6.2	Saran	81

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian.....	60
Tabel 2. Hasil pengukuran berdasarkan skor PANSS dan kadar IL-6 serum baseline pada kelompok perlakuan dan kontrol	61
Tabel 3. Perbandingan skor PANSS pada kelompok kontrol setelah terapi 4 pekan dan 8 pekan terapi.....	62
Tabel 4. Perbandingan skor PANSS pada kelompok perlakuan setelah terapi 4 pekan dan 8 pekan terapi	Error! Bookmark not defined.
Tabel 5. Perbedaan selisih skor PANSS pada kelompok perlakuan dan kontrol dari baseline,4 pekan dan 8 pekan setelahTerapi	63
Tabel 6. Perbaikan gejala klinis berdasarkan persentasi penurunan skor PANSS pada kelompok perlakuan dan kontrol dari <i>baseline</i> , 4 pekan dan 8 pekan setelah terapi	64
Tabel 7. Perubahan Kadar IL-6 Serum pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada baseline dan setelah 8 pekan.....	66
Tabel 8. Perbandingan profil lipid pasien skizofrenia antara sebelum dan sesudah terapi.....	67
Tabel 9. Perbandingan perubahan profil lipid pasca terapi antara kelompok perlakuan dan kontrol.....	68
Tabel 10. Korelasi kadar IL-6 serum dan gejala klinis	68

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Jalur dopaminergik pada skizofrenia.....	11
Gambar 2.	Hubungan timbal balik antara sinapsis glutamatergik dan akson dopaminergik.....	14
Gambar 3.	Perubahan yang diinduksi peradangan saraf pada mikroglia yang terlibat dalam patogenesis SCZ.	15
Gambar 4.	Representasi skematis dari mekanisme interaksi antara peradangan saraf dan stres oksidatif pada skizofrenia	16
Gambar 5.	Interaksi antara peradangan saraf, jalur glutamat, jalur dopamin, dan stimulasi selanjutnya dari gejala positif dan negatif pada skizofrenia.	17
Gambar 6.	Peran peradangan dan sistem kekebalan dalam skizofrenia dan target potensial untuk pengobatan skizofrenia.....	22
Gambar 7.	IL-6 sebagai mediator fisiologi dan patologi skizofrenia	25
Gambar 8.	Mekanisme penyebab skizofrenia yang dimediasi oleh sistem imun	26
Gambar 9.	Peran IL-6 pada gejala skizofrenia.....	28
Gambar 10.	Mekanisme aksi risperidon	33
Gambar 11.	Struktur kimia simvastatin	37
Gambar 12.	Perbandingan gejala klinis kedua kelompok pada saat sebelum terapi, 4 pekan terapi dan 8 pekan terapi	64

DAFTAR BAGAN

Bagan 1. Kerangka Teori	45
Bagan 2. Kerangka Konsep	46
Bagan 3. Alur Penelitian.....	59

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1	PANSS.....91
Lampiran 2	Profil Lipid.....94
Lampiran 3	Izin Penelitian RSKD Dadi Sulawesi Selatan.....95
Lampiran 4	Surat Izin Prodi Kedokteran Jiwa.....96
Lampiran 5	Rekomendasi Persetujuan Etik RSWS.....97
Lampiran 6	Rekomendasi Persetujuan Etik FKUH.....98
Lampiran 7	Dokumentasi Penelitian.....99

DAFTAR SINGKATAN

AGK	<i>Antipsikotik Generasi Kedua</i>
AGP	<i>Antipsikotik Generasi Pertama</i>
APA	<i>American Psychological Association</i>
BBB	<i>Blood-brain barrier</i>
CAD	<i>Coronary Artery Disease</i>
COX-1	<i>Cyclooxygenase-1</i>
COX-2	<i>Cyclooxygenase-2</i>
CSF	<i>Cerebrospinal fluid</i>
EPS	<i>Ekstrapiramidal sindrom</i>
GABA	<i>Gamma-Aminobutyric Acid</i>
HLA	<i>Human Leucocyte Antigen</i>
IFN- γ	<i>Interferon-gamma</i>
IL-10	<i>Interleukin-10</i>
IL-1 β	<i>Interleukin-1β</i>
IL-2	<i>Interleukin-2</i>
IL-6	<i>Interleukin-6</i>
IL-8	<i>Interleukin-8</i>
IL-6R	<i>Interleukin-reseptor</i>
mRNA	<i>Messenger RNA</i>
NADPH	<i>Nikotinamid Adenin Dinukleotida Fosfat</i>
NKC	<i>Natural killer cell</i>
NMDA	<i>N- methyl-D-aspartate</i>
NMDAR	<i>N -methyl-D-aspartate receptor</i>
NSAID	<i>Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs</i>
OAINS	<i>Obat antiinflamasi nonsteroid</i>
PANSS	<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>
PPDGJ III	<i>Pedoman Penggolongan dan Diagnosa Gangguan Jiwa III</i>

HDL,LDL, VLDL	<i>High Density Lipoprotein, Low Density Lipoprotein), Very Low Density Lipoprotein).</i>
ROS	<i>Reactive oxygen species</i>
SSP	<i>Sistem saraf pusat</i>
TNF- α	<i>Tumor necrosis factor alpha</i>
VTA	Ventral Tegmental Area
WHO	World Health Organization
Riskesdas	Riset Kesehatan Dasar
VTA	Area tegmental ventral
HMGR	Inhibitor kompetitif 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A reduktase
LTP	potensiasi jangka panjang
AMPA	Reseptor amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole-4-propionic acid
ECT	Electroconvulsive therapy

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Skizofrenia adalah gangguan jiwa berat yang ditandai dengan adanya gangguan pada pikiran, persepsi dan perilaku (Shalehuddin et al., 2019). Skizofrenia merupakan gangguan mental yang relatif jarang terjadi, sekitar 1% dari populasi orang dewasa namun memiliki tingkat kematian keseluruhan yang tinggi (Challa *et al.*, 2021). Penelitian prospektif selama 11 tahun menyatakan bahwa dari 3470 pasien skizofrenia melaporkan tingkat kematian 14% (Bushe *et al.*, 2010). Kejadian skizofrenia di dunia sekitar 23 juta jiwa pada tahun 2018. Angka kejadian skizofrenai di Indonesia sebesar 6,7 per 1000 rumah tangga tahun 2018 (Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas), 2018; World Health Organization, 2017). Angka kejadian skizofrenia di Sulawesi Selatan tahun 2018 mencapai 8,85% (Riskesdas, 2018).

Patogenesis skizofrenia secara luas diyakini didasarkan pada interaksi gen-lingkungan. Studi genetik menunjukkan bahwa gen yang berhubungan dengan respon inflamasi berkontribusi pada patofisiologi penyakit. Disregulasi sitokin inflamasi dinyatakan sebagai jalur umum komponen genetik dan lingkungan pada patogenesis skizofrenia yang terjadi baik pada awal kehidupan atau selama keadaan akut pada orang dewasa (Neelamekam et al., 2014). Adanya peran disregulasi inflamasi pada patogenesis skizofrenia ditandai dengan peningkatan kadar sitokin

pro-inflamasi seperti interleukin-6 (IL-6) pada pasien skizofrenia dibandingkan kontrol sehat (Kim et al., 2019)

Pengobatan utama pasien skizofrenia adalah obat antipsikotik (generasi pertama dan kedua). Meskipun penggunaan antipsikotik generasi pertama telah diketahui dapat menyebabkan timbulnya gejala negatif skizofrenia, oleh karena itu disarankan untuk menggunakan antipsikotik generasi kedua (APG-2) atau antipsikotik atipikal seperti Risperidon karena bekerja terhadap reseptor 2 dopamin D2 dan reseptor 5-HT2A selain itu juga memiliki afinitas tinggi terhadap reseptor alfa 1, alfa 2 adrenergik, baik untuk memperbaiki gejala positif, negatif serta fungsi kognitif (Labbate et al., 2009; Sinaga, 2007). Pengobatan antiinflamasi menawarkan beberapa efek menguntungkan pada skizofrenia (Chaudhry et al., 2013). Hal ini didukung oleh hasil penelitian pada 62 uji klinis acak tersamar ganda mempelajari 2914 pasien dengan skizofrenia bahwa penggunaan terapi adjuvan antiinflamasi mempunyai efikasi dan keamanan yang lebih tinggi dibandingkan penggunaan antipsikotik saja (Cho et al., 2019).

Statin merupakan inhibitor kompetitif 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A reduktase (HMGR). Statin bekerja dengan secara kompetitif memblokir situs aktif dari enzim pembatas laju pertama dan kunci di jalur mevalonat, HMG-CoA reduktase. Penghambatan situs ini mencegah akses substrat, sehingga menghalangi konversi HMG-CoA menjadi asam mevalonat. Statin juga mempunyai efek tambahan sebagai antiinflamasi karena penghambatan sintesis zat antara isoprenoid dari jalur mevalonate

(Talreja et al., 2022; Ward et al., 2019). Efek tambahan statin membuat statin telah digunakan sebagai terapi adjuvan pengobatan pasien dengan skizofrenia untuk menurunkan gejala negative (Andrade, 2018; Kim et al., 2019). Statin seperti simvastatin telah diperkenalkan sebagai agen yang mungkin memiliki efek menguntungkan pada skizofrenia sehubungan dengan sifat antiinflamasinya (Tajik-Esmaeeli et al., 2017).

Beberapa penelitian telah melaporkan efek penggunaan simvastatin dalam terapi adjuvan skizofrenia dapat menurunkan gejala klinis, baik gejala negatif atau gejala positif (Chaudhry et al., 2013; Shen et al., 2018). Namun hasil berbeda dilaporkan bahwa menambahkan simvastatin pada pengobatan antipsikotik atipikal tidak memiliki efek menguntungkan yang signifikan pada gejala negatif dan positif pada pasien dengan gangguan skizofrenia (Postma et al., 2017; Tajik-Esmaeeli et al., 2017). Beberapa penelitian juga melaporkan bahwa penggunaan simvastatin dapat menurunkan kadar IL-6 pada aterosklerosis, stroke iskemik dan kardiovaskuler (Berthold et al., 2013; Meo et al., 2021; Park et al., 2019), namun penelitian efek terapi adjuvan simvastatin terhadap kadar IL-6 serum pada pasien skizofrenia belum pernah dilakukan sebelumnya.

Pengaruh terapi adjuvan statin terhadap gejala klinis skizofrenia masih kontroversi dan penelitian mengenai pengaruh efek terapi adjuvan statin terhadap kadar IL-6 serum dalam pengobatan skizofrenia belum pernah dilakukan sebelumnya. Adanya penemuan yang bermakna pada penelitian ini dapat memberikan informasi mengenai optimalisasi tatalaksana

farmakologi pada pasien skizofrenia dengan menambahkan terapi statin dan pada akhirnya akan memperbaiki prognosis gangguan. Adanya biomarker IL-6 serum yang sebanding dengan gejala klinis dapat menjadi alat pengukuran yang sederhana dan akurat dalam memprediksi prognosis pengobatan skizofrenia. Atas dasar ini peneliti tertarik untuk melakukan penelitian pengaruh pemberian terapi adjuvan statin terhadap kadar IL-6 serum, profil lipid dan gejala klinis pada pasien skizofrenia yang diterapi dengan risperidone.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah: Bagaimana pengaruh terapi adjuvan statin terhadap kadar IL-6 serum, profil lipid dan gejala klinis 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 terapi adjuvan statin terhadap IL-6 serum, profil lipid dan gejala klinis pada pasien skizofrenia yang diterapi dengan risperidon.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Membandingkan gejala klinis berdasarkan skor PANSS pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada 4 pekan dan 8 pekan terapi.

2. Membandingkan kadar IL-6 serum pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada *baseline* penelitian dan 8 pekan terapi.
3. Membandingkan profil lipid pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada *baseline* penelitian dan 8 pekan terapi.
4. Menentukan korelasi kadar IL-6 serum dan gejala klinis pasien pada kelompok perlakuan dan kontrol.

1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis dari penelitian ini adalah terapi adjuvan statin dapat menurunkan kadar IL-6 serum, memperbaiki profil lipid dan gejala klinis 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 terapi adjuvan statin terhadap kadar IL-6 serum, profil lipid dan gejala klinis diukur dengan PANSS pada pasien skizofrenia.
2. Memberikan kontribusi ilmiah terutama dalam pendekatan psikososial mengenai pengaruh terapi adjuvan statin terhadap kadar IL-6 serum,

profil lipid dan gejala klinis diukur dengan PANSS pada pasien skizofrenia.

1.5.3 Manfaat Metodologik

Menjadi dasar penelitian lebih lanjut mengenai terapi adjuvan statin pada pasien skizofrenia.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Skizofrenia

2.1.1 Definisi Skizofrenia

Skizofrenia merupakan gangguan kejiwaan kronis dengan latar belakang genetik dan neurobiologis heterogen yang mempengaruhi perkembangan otak awal, dan dinyatakan sebagai kombinasi gejala psikotik seperti halusinasi, delusi dan disorganisasi dan disfungsi motivasi dan kognitif. Onset penyakit, meskipun sering tidak dikenali, disebut sebagai fase prodromal (yaitu, sebelum manifestasi episode psikotik pertama) dan terdiri dari penurunan fungsi kognitif dan sosial, yang umumnya dimulai pada tahun-tahun awal remaja dan mendahului timbulnya gejala psikotik > 10 tahun (Kahn *et al.*, 2015).

Onset awal penyakit, bersama dengan perjalanan kronisnya, menjadikannya gangguan yang melumpuhkan bagi banyak pasien dan keluarga. Disabilitas sering diakibatkan oleh gejala negatif (ditandai dengan kehilangan atau defisit) dan gejala kognitif, seperti gangguan perhatian, memori kerja, atau fungsi eksekutif. Selain itu, kekambuhan dapat terjadi karena gejala positif, seperti kecurigaan, delusi, dan halusinasi (Patel *et al.*, 2014)

2.1.2 Gejala Klinis Skizofrenia

Skizofrenia adalah sindrom kompleks dengan kombinasi gejala yang heterogen. Karakteristik, tetapi tidak berarti eksklusif, gejala skizofrenia dapat dibagi menjadi kategori 'positif', 'negatif' dan 'kognitif'. Gejala positif adalah perilaku dan pikiran yang tidak normal, seperti psikosis berulang, yaitu 'hilangnya kontak dengan kenyataan' yang terdiri dari delusi, halusinasi, dan ucapan dan perilaku yang tidak teratur. Sindrom amotivasional dicirikan oleh gejala negatif, yang meliputi penarikan sosial, pendataran afektif, anhedonia (ketidakmampuan untuk merasakan kesenangan) dan inisiatif dan energi yang berkurang. Akhirnya, gejala kognitif diekspresikan sebagai serangkaian disfungsi kognitif yang luas. (Kahn et al., 2015)

Gejala skizofrenia dikategorikan sebagai gejala positif, negatif, atau kognitif. Setiap gejala sangat penting karena klinisi berusaha membedakan skizofrenia dari gangguan psikotik lainnya, seperti gangguan skizoafektif, gangguan depresi dengan ciri psikotik, dan gangguan bipolar dengan ciri psikotik. Gejala positif adalah yang paling mudah diidentifikasi dan dapat diklasifikasikan secara sederhana. sebagai "perilaku psikotik yang tidak terlihat pada orang sehat. Gejala tersebut termasuk delusi, halusinasi, dan perilaku motorik abnormal dalam berbagai tingkat keparahan. Gejala negatif lebih sulit untuk didiagnosis tetapi dikaitkan dengan morbiditas yang tinggi karena mengganggu emosi dan emosi pasien. behavior. Gejala negatif yang paling umum adalah berkurangnya ekspresi emosional dan avolisi

(penurunan inisiasi perilaku yang diarahkan pada tujuan). Pasien juga mungkin mengalami alogia dan anhedonia. Gejala negatif dapat menjadi penyebab utama diagnosis skizofrenia atau sekunder akibat diagnosis psikotik, pengobatan, atau faktor lingkungan. Gejala kognitif adalah klasifikasi terbaru dalam skizofrenia. Gejala-gejala ini tidak spesifik, gejala kognitif termasuk bicara, pikiran, dan/atau perhatian yang tidak teratur, yang pada akhirnya mengganggu kemampuan individu untuk berkomunikasi (Kahn *et al.*, 2015; Patel *et al.*, 2014).

Gejala skizofrenia dapat diukur dengan *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) adalah skala penilaian gejala positif, gejala negatif dan psikopatologi umum pada orang dengan skizofrenia. PANSS secara luas digunakan sebagai ukuran hasil dalam uji klinis dan umumnya memiliki reliabilitas dan validitas yang baik. PANSS adalah skala penilaian 30 item dengan tujuh item gejala positif (misalnya delusi, permusuhan), tujuh item gejala negatif (misalnya afek tumpul, hubungan yang buruk) dan 16 mewakili psikopatologi umum (misalnya kecemasan, depresi). Setiap item atau gejala dinilai pada skala tujuh poin yang mewakili peningkatan psikopatologi dari 1 (tidak ada) menjadi 7 (ekstrim). Skor diperoleh untuk gejala positif, gejala negatif, psikopatologi umum dan skor komposit. Penilai adalah psikolog klinis atau praktisi medis yang telah menjalani pelatihan tentang PANSS (Medvedev *et al.*, 2021).

Hubungan antara lama sakit dan onset usia PANSS menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara masing-masing gejala negatif, gejala

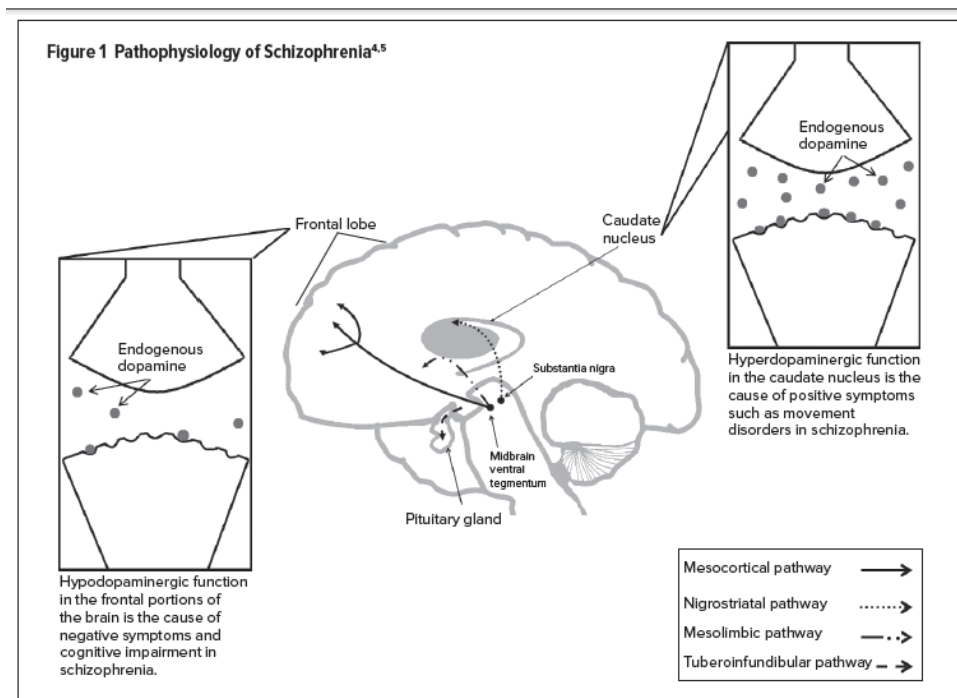
positif dan gejala umum pada pasien skizofrenia. Skizofrenia disebabkan oleh faktor yang kompleks, yaitu faktor genetik, perkembangan dan lingkungan. Gejala positif dapat dikendalikan pada sebagian besar pasien dengan antipsikotik yang tersedia saat ini dan kurang efektif terhadap disfungsi neurokognitif, defisit dalam kognisi sosial dan gejala negatif, yang sangat berkontribusi pada hasil fungsional yang buruk. Gangguan kognisi sosial memiliki dampak besar pada hasil fungsional dan dapat memicu gejala lain (Shalehuddin *et al.*, 2019).

2.1.3 Patofisiologi Skizofrenia

Abnormalitas pada neurotransmisi telah memberikan dasar bagi teori patofisiologi skizofrenia. Sebagian besar teori ini berpusat pada kelebihan atau kekurangan neurotransmitter, termasuk dopamin, serotonin, dan glutamat. Teori lain mengimplikasikan aspartat, glisin, dan asam gamma-aminobutirat (GABA) sebagai bagian dari ketidakseimbangan neurokimia skizofrenia (Patel *et al.*, 2014). Beberapa teori menjelaskan terjadinya skizofrenia meliputi:

1. Hipotesis dopamin

Aktivitas abnormal di situs reseptor dopamin (khususnya D2) diperkirakan terkait dengan banyak gejala skizofrenia. Empat jalur dopaminergik telah terlibat (Gambar 1) (Patel *et al.*, 2014).



Gambar 1. Jalur dopaminergik pada skizofrenia

Sumber: (Patel *et al.*, 2014)

Jalur nigrostriatal berasal dari substansia nigra dan berakhir di nukleus berekor. Tingkat dopamin yang rendah dalam jalur ini diperkirakan mempengaruhi sistem ekstrapiramidal, yang mengarah ke gejala motorik. Jalur mesolimbik, yang membentang dari area tegmental ventral (VTA) ke area limbik, berperan dalam gejala positif skizofrenia. Gejala negatif dan defisit kognitif pada skizofrenia diperkirakan disebabkan oleh kadar dopamin mesokortikal yang rendah. Jalur tuberoinfundibular memproyeksikan dari hipotalamus ke kelenjar hipofisis (Patel *et al.*, 2014).

Hipotesis dopamin klasik untuk skizofrenia menunjukkan bahwa hiperdopaminergia dalam sistem mesolimbik menyebabkan gejala psikotik dan hipodopaminergia di jalur mesokortikal adalah alasan untuk gejala negatif. Hipotesis ini didukung oleh korelasi antara aksi obat antipsikotik dan

ke manjurannya dalam memblokir reseptor dopamin D2, serta oleh fenomena psikotik yang dipicu oleh agonis dopamin (Aryutova & Stoyanov, 2021).

2. Hipotesis glutamat

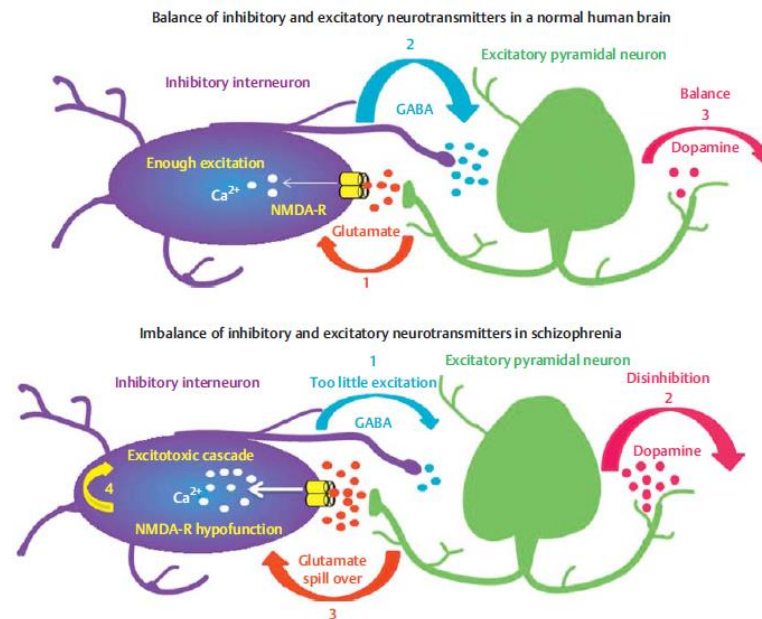
Teori lain untuk gejala skizofrenia melibatkan aktivitas glutamat, neurotransmitter rangsang utama di otak. Teori ini muncul sebagai tanggapan atas temuan bahwa fenilsiklidin dan ketamin, dua antagonis NMDA/glutamat nonkompetitif, menginduksi gejala seperti skizofrenia. Hal menyebabkan reseptor NMDA tidak aktif dalam regulasi normal neuron dopamin mesokortikal, dan menunjuk ke penjelasan gejala negatif, afektif, dan kognitif (Patel *et al.*, 2014).

Reseptor glutamatergik berperan penting dalam mengatur migrasi neuron, pertumbuhan saraf, dan sinaptogenesis. Ada 2 jenis reseptor glutamat yang berbeda yaitu Reseptor ionotropik memediasi potensi postsinaptik rangsang cepat di seluruh otak. Reseptor kainate dan reseptor amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazolo-4-propionic acid memainkan peran penting dalam neurotransmisi rangsang dengan memediasi potensi postsinaptik yang cepat. Reseptor N-metil-D-aspartat (NMDA) adalah reseptor ionotropik ketiga yang berperan utama dalam potensiasi jangka panjang (LTP), yang merupakan bentuk utama dari plastisitas sinaptik yang bergantung pada penggunaan. Setiap kali reseptor NMDA diaktifkan, stimulasi neuron piramidal menjadi lebih mudah. Oleh karena itu, efisiensi

sinaptik meningkat secara terus-menerus, menghasilkan LTP. Dalam rute preferensial LTP untuk impuls berkembang di otak (Veerman *et al.*, 2014).

Hipotesis bahwa neurotransmisi dopaminergik yang tidak seimbang merupakan mekanisme mendasar yang mendasari skizofrenia didukung oleh fakta bahwa orang dengan risiko tinggi psikosis yang kemudian berkembang menjadi psikosis menunjukkan peningkatan fungsi dopaminergik di wilayah batang otak menggunakan positron emission tomography. Selanjutnya, agonis dopamin seperti levodopa menginduksi psikosis dan semua obat antipsikotik yang diketahui memblokir reseptor dopamin. Namun, hipotesis dopamin hanya menjelaskan perkembangan gejala positif dan gejala negatif. Hipotesis glutamat menguraikan hipotesis dopamin, menggambarkan hubungan sinaptik antara sistem glutamatergik dan proyeksi dopaminergik dan hipotesis glutamat memberikan penjelasan untuk patofisiologi gangguan kognitif pada skizofrenia (Veerman *et al.*, 2014).

Aktivasi reseptor NMDA yang berkurang diyakini menjadi mekanisme penting yang mendasari skizofrenia. Sementara aktivitas basal neuron piramidal tidak secara langsung diatur oleh reseptor NMDA, aktivitas interneuron GABA-ergik kortikal sangat sensitif terhadap regulasi tonik oleh reseptor NMDA. Hubungan sinaptik timbal balik antara sistem glutamatergik dan proyeksi dopaminergik mesolimbik menjelaskan bagaimana hipofungsi NMDA menghasilkan hiperfungsi dopaminergik di amigdala, menyebabkan gejala positif (Gambar 2).



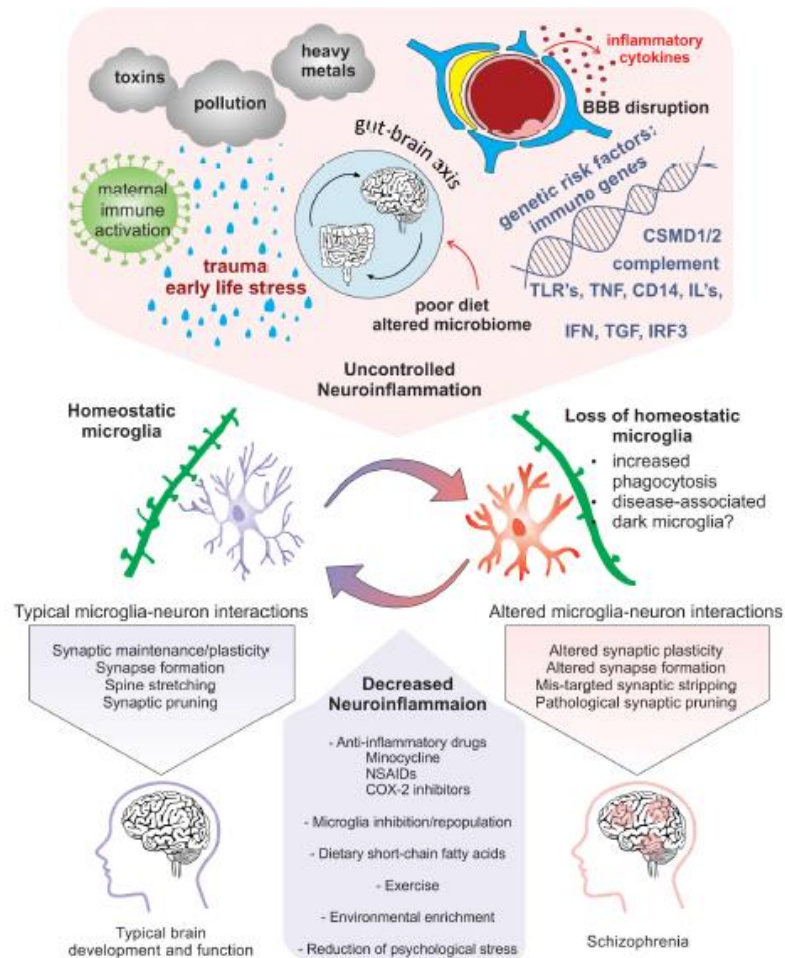
Gambar 2. Hubungan timbal balik antara sinapsis glutamatergik dan akson dopaminergik
 Sumber: (Veerman *et al.*, 2014)

Biasanya aktivasi reseptor NMDA oleh glutamat merangsang interneuron penghambat kortikal, yang melepaskan GABA ke neuron piramidal rangsang, menghasilkan penghambatan pelepasan dopamin dari jalur dopamin mesolimbik. Pada skizofrenia, hipofungsi NMDA menghasilkan penurunan aktivitas interneuron GABA-ergik kortikal. Berkurangnya pelepasan GABA menyebabkan berkurangnya kontrol penghambatan neuron piramidal, menghasilkan peningkatan pelepasan dopamin. Karena hipofungsi NMDA, glutamat terakumulasi di ruang sinaptik. Masuknya Ca²⁺ meningkat, memicu kaskade eksitotoksik (Veerman *et al.*, 2014).

3. Interaksi antara peradangan saraf dan stres oksidatif pada skizofrenia

Perubahan yang diinduksi peradangan saraf pada mikroglia yang terlibat dalam patogenesis skizofrenia. Faktor risiko skizofrenia yang

mengubah fungsi mikroglial dan meningkatkan peradangan saraf termasuk polusi, stres, disbiosis sumbu usus-otak yang diinduksi nutrisi, infeksi virus, aktivasi kekebalan ibu, kecenderungan genetik, dan sekresi sitokin (Comer *et al.*, 2020).

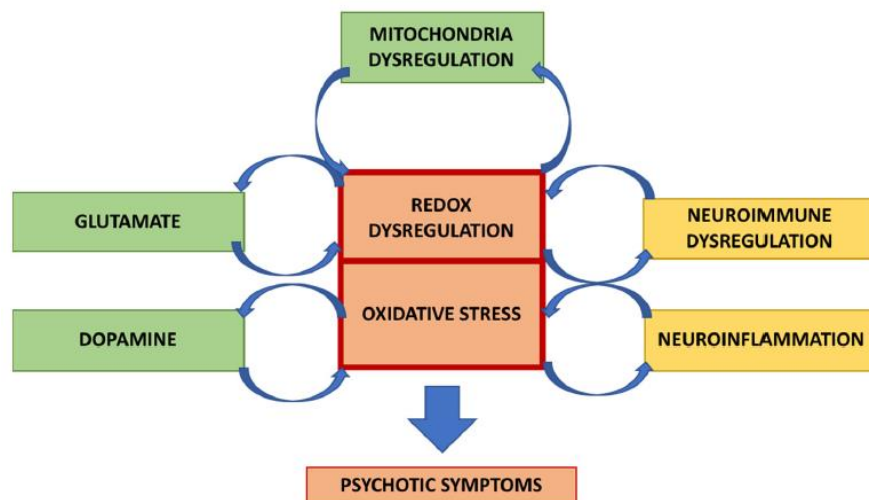


Gambar 3. Perubahan yang diinduksi peradangan saraf pada mikroglia yang terlibat dalam patogenisitas skizofrenia. Sumber: (Comer *et al.*, 2020)

Pada Gambar 3, mikroglia homeostatik melakukan peran sentinel kekebalan dengan berinteraksi dengan neuron. Dalam lingkungan inflamasi yang meningkat, hilangnya homeostasis mikroglia mengganggu interaksi mikroglia-neuron yang dapat menyebabkan perubahan plastisitas karena

pembentukan sinaptik patogen (Comer *et al.*, 2020). Aktivasi mikroglial mengganggu kelangsungan hidup neuron dengan meningkatkan stres oksidatif dan mengurangi dukungan neurotropik (Khandaker *et al.*, 2015).

Sitokin pro-inflamasi berhubungan dengan proses skizofrenia melalui gangguan sistem neurotransmitter utama. Sitokin pro-inflamasi dikaitkan dengan peningkatan konsentrasi asam kynurenic, antagonis alami reseptor NMDA. Asam kynurenic bertanggung jawab untuk penghambatan reseptor NMDA (Vallée, 2022).

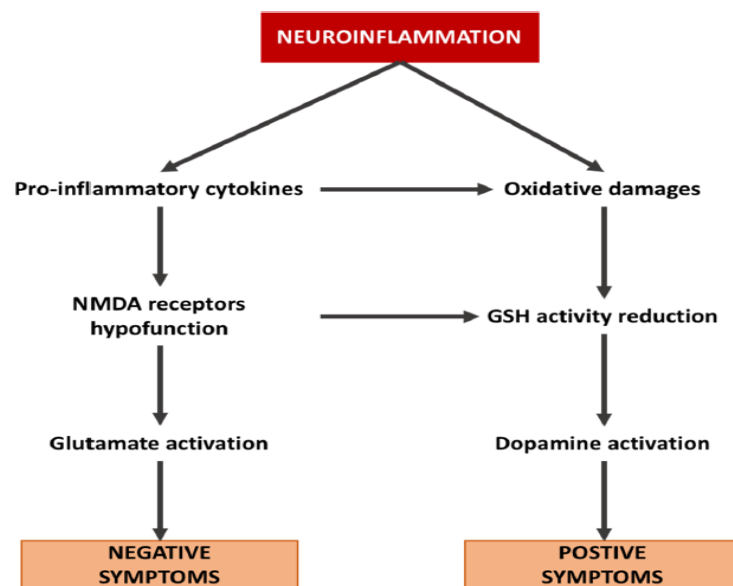


Gambar 4. Representasi skematis dari mekanisme interaksi antara peradangan saraf dan stres oksidatif pada skizofrenia
Sumber: (Vallée, 2022)

Pada Gambar 4 dijelaskan bahwa gangguan dalam transmisi glutamatergik menyebabkan gejala skizofrenia. Dengan demikian, peradangan saraf dan stres oksidatif terutama saling bergantung. Kerusakan jaringan yang disebabkan oleh stres oksidatif bisa secara langsung bertanggung jawab untuk peradangan saraf dan respon imun. Makrofag dan mikroglia menggunakan ROS untuk menghancurkan

patogen. Stres oksidatif dapat menjadi penyebab dan akibat dari peradangan saraf. Stres oksidatif mengaktifkan jalur NF- κ B, yang mengarah pada peningkatan produksi lebih banyak radikal bebas. Namun, sistem kekebalan terutama merupakan sumber stres oksidatif karena aktivasi mikroglia menggunakan NADPH oksidase untuk menghasilkan superoksida reaktif untuk menghancurkan patogen (Vallée, 2022).

Pada skizofrenia, fungsi dopamin diubah oleh fungsi glutamat, sedangkan penghambat NMDA, seperti ketamin, dapat meningkatkan aktivasi sistem dopamin. Dengan demikian, hipofungsi NMDA yang diamati pada skizofrenia dapat meningkatkan sistem dopamin menjadi lebih sensitif terhadap efek stres oksidatif (Gambar 5) (Vallée, 2022).



Gambar 5. Interaksi antara peradangan saraf, jalur glutamat, jalur dopamin, dan stimulasi selanjutnya dari gejala positif dan negatif pada skizofrenia.

Sumber: (Vallée, 2022)

2.1.4 Diagnosis Skizofrenia

Berdasarkan Pedoman Penggolongan Diagnosis Gangguan Jiwa (PPDGJ III), skizofrenia dapat ditegakkan apabila memenuhi kriteria (Maslim, 2003):

▪ Harus ada sedikitnya 1 gejala berikut ini (dan biasanya 2 gejala atau lebih bila gejala-gejala itu kurang tajam atau kurang jelas):

- a) Thought echo, thought insertion or withdrawal, thought broadcasting
- b) Delusion of control, delusion of influence, delusion of passivity, delusion of perception.
- c) Halusinasi auditorik : suara halusinasi yang berkomentar secara terus-menerus terhadap perilaku pasien, mendiskusikan perihal pasien di antara mereka, jenis suara halusinasi lain yang berasal dari salah satu bagian tubuh.
- d) Waham-waham menetap jenis lain yang menurut budaya setempat dianggap tidak wajar dan sesuatu yang mustahil.

▪ Atau paling sedikit 2 gejala di bawah ini yang harus ada secara jelas: 21

- e) Halusinasi yang menetap dari panca indra apa saja, apabila disertai baik oleh waham yang mengambang maupun setengah terbentuk tanpa kandungan afektif yang jelas, ataupun disertai oleh ide-ide berlebihan yang menetap, atau terjadi setiap hari selama berminggu-minggu atau berbulan-bulan terus-menerus.

f) Arus pikiran yang terputus (break) atau mengalami sisipan (interpolation), yang berakibat inkoherensi atau pembicaraan yang tidak relevan atau neologisme.

g) Perilaku katatonik

h) Gejala-gejala negatif: seperti sikap sangat apatis, bicara yang jarang dan respon emosional yang menumpul atau tidak wajar, biasanya yang mengakibatkan penarikan diri dari pergaulan sosial dan menurunnya kinerja sosial, tetapi harus jelas bahwa semua hal tersebut tidak disebabkan oleh depresi atau medikasi neuroleptika.

- Adanya gejala tersebut di atas berlangsung selama kurun waktu satu bulan atau lebih (tidak berlaku untuk setiap fase nonpsikotik prodromal).

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

Perjalanan gangguan skizofrenia dapat diklasifikasi dengan menggunakan kode lima karakter berikut (Maslim, 2003):

- F20.x0 Berkelanjutan o F20.x1 Episodik dengan kemunduran
- progresif
- F20.x2 Episodik dengan kemunduran stabil 22
- F20.x3 Episodik berulang
- F20.x4 Remisi tak sempurna
- F20.x5 Remisi sempurna
- F20.x8 Lainnya
- F20.x9 Periode pengamatan kurang dari satu tahun

2.1.5 Penatalaksanaan Skizofrenia

Pengobatan skizofrenia menargetkan berbagai domain, termasuk gejala positif, agitasi dan agresi, gejala negatif, disfungsi kognitif, gejala mood, bunuh diri, kualitas hidup, dan fungsi sosial, dan akademik. Oleh karena itu, tujuan manajemen termasuk pengurangan gejala akut, respon, yang didefinisikan sebagai pengurangan gejala total dibandingkan dengan baseline setidaknya 20% (yaitu, setidaknya sedikit membaik) menjadi 40-50% (yaitu, pada paling tidak jauh lebih baik), dan remisi, yang didefinisikan sebagai hanya gejala positif dan negatif ringan yang bertahan setidaknya selama 6 bulan. Selain itu, strategi manajemen bertujuan untuk mencapai pemulihan didefinisikan sebagai remisi gejala bersamaan ditambah perawatan diri yang memadai, dan fungsi sosial dan kejuruan yang dipertahankan setidaknya selama 2 tahun serta perawatan atau pencegahan kekambuhan (Kahn *et al.*, 2015).

Pilihan pengobatan untuk pengelolaan skizofrenia antara lain (Grover & Sharma, 2021):

1. Obat antipsikotik (obat antipsikotik generasi pertama dan obat antipsikotik generasi kedua)
2. Intervensi psikososial: intervensi keluarga, terapi perilaku kognitif, pelatihan keterampilan sosial, remediasi kognitif, terapi individu, terapi kelompok, rehabilitasi kejuruan, program intervensi dini, manajemen kasus, tim kesehatan mental komunitas, tim resolusi krisis.

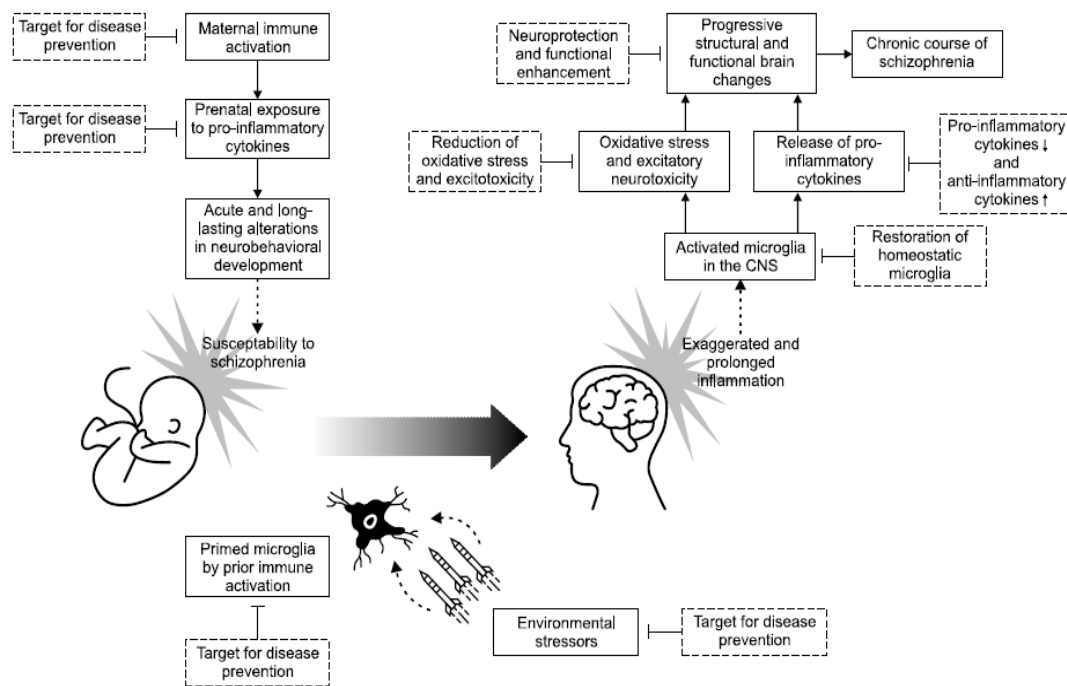
3. Obat tambahan: antikolinergik, antidepresan, benzodiazepin, hipnotikedatif, antikonvulsan, litium karbona
4. Perawatan somatik: *Electroconvulsive therapy* (ECT)
5. Tindakan lain: gaya hidup dan modifikasi pola makan

Dengan munculnya obat antipsikotik dan perawatan non-obat, prognosis penyakit telah membaik, tetapi pengobatan jangka panjang cenderung menyebabkan penurunan kepatuhan, reaksi yang merugikan, dan gangguan fungsi sosial. terapi obat yang dikombinasikan dengan terapi non-obat, seperti stimulasi elektrokonvulsif dan magnet transkranial, dilengkapi dengan terapi psikososial, termasuk terapi perilaku (pelatihan keterampilan sosial), intervensi keluarga, pengabdian masyarakat, dll. Saat psikoterapi ajuvan dapat meningkatkan fungsi sosial (Luo *et al.*, 2022).

2.1.6 Peran Inflamasi dan Sistem Kekebalan sebagai Target Potensial untuk Pengobatan skizofrenia

Sebuah penelitian menyatakan bahwa sitokin pro-inflamasi, termasuk IL-1 β , IL-6, dan TNF- α , meningkat dalam darah perifer pasien dengan skizofrenia selama eksaserbasi psikotik akut, menunjukkan bahwa perubahan imunologi dapat mempengaruhi status klinis setelah timbulnya penyakit. Sitokin juga dilepaskan dari mikroglia, sel imun bawaan yang berada di sistem saraf pusat, sebagai respons terhadap cedera, infeksi, dan peristiwa kehidupan yang penuh tekanan. Reaksi inflamasi di sistem saraf pusat dapat dikondisikan untuk rangsangan tertentu dan dipromosikan oleh 'priming' atau mekanisme kindling dari sistem kekebalan tubuh, terutama

melalui aktivasi perinatal mikroglia. Pelepasan sitokin pro-inflamasi dari mikroglia prima meningkat oleh rangsangan terkondisi, misalnya, infeksi sebelumnya dan stres lingkungan. Proses ini memberikan kerentanan intrinsik terhadap stresor eksternal selama masa remaja, yang menyebabkan kerusakan otak pada daerah yang sensitif terhadap stres, termasuk korteks prefrontal dan hipokampus. Adanya peran mikroglia yang diaktifkan oleh kekebalan dan peradangan sepanjang perjalanan penyakit skizofrenia menunjukkan bahwa mengembangkan strategi anti-inflamasi akan menjadi jalan yang menjanjikan untuk mengoptimalkan pengobatan untuk skizofrenia (Gambar 6) (Hong & Bang, 2020).



Gambar 6. Peran peradangan dan sistem kekebalan dalam skizofrenia dan target potensial untuk pengobatan skizofrenia

Sumber: (Hong & Bang, 2020)

Obat anti-inflamasi yang saat ini digunakan, seperti aspirin dan celecoxib, menghambat jalur inflamasi siklooksigenase pada tingkat

sistemik. Beberapa obat, awalnya diindikasikan untuk pengobatan penyakit medis, tampak menjanjikan untuk pengobatan skizofrenia karena sifat anti-inflamasinya (misalnya, minocycline, statin). Selain itu, asam lemak omega-3 dan neurosteroid dapat mengurangi stres oksidatif dan meningkatkan perbaikan saraf (Hong & Bang, 2020). Pendekatan terapeutik yang mempromosikan mikroglia homeostatik melalui pengurangan peradangan saraf melalui obat anti-inflamasi, penghambatan dan repopulasi mikroglial, perbaikan nutrisi, pengayaan lingkungan, dan pencegahan stres psikologis dapat berpotensi dimanfaatkan untuk membatasi eksaserbasi skizofrenia (Comer *et al.*, 2020).

2.2 Interleukin-6

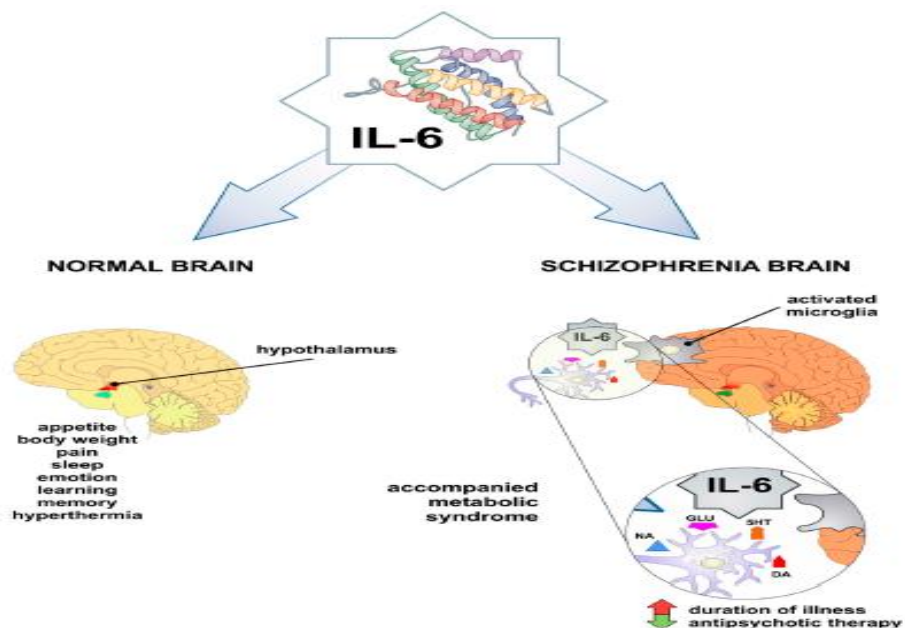
2.2.1 Definisi Interleukin-6

IL-6 adalah sitokin pleiotropik proinflamasi yang ada di TME. IL-6 adalah protein dengan berat molekul rendah 26 kDa dengan 185 asam amino yang diproduksi oleh banyak jenis sel termasuk neutrofil, makrofag, monosit, fibroblas, sel endotel, limfosit, dan sel tumor (Macciò & Madeddu, 2012). Dalam sistem saraf, sitokin proinflamasi klasik interleukin-6 (IL-6) berperan penting dalam pengembangan, diferensiasi, regenerasi dan degenerasi neuron tetapi bertindak sebagai molekul dengan potensi menguntungkan dan merusak. IL-6 dapat memberikan tindakan yang sepenuhnya berlawanan yang memicu kelangsungan hidup saraf setelah cedera atau menyebabkan degenerasi saraf dan kematian sel pada gangguan, seperti penyakit Alzheimer (Kummer *et al.*, 2021).

Situs utama sintesis IL-6 adalah sel imun termasuk makrofag, sel glial dan neuron. Meskipun semua sitokin dari famili IL-6 bekerja melalui transduser sinyal IL-6 umum gp130/IL6ST, IL-6 bersama dengan subunit pengikat ligan (IL-6R) merupakan suatu yang unik karena menggunakan kompleks reseptor homomerik gp130/ IL6ST untuk mengatur inflamasi. Sinyal IL-6 yang berkumpul pada jalur pensinyalan umum di neuron sangat penting untuk tindakan pro-regeneratif neurotropin, seperti faktor pertumbuhan saraf (NGF). Melalui pensinyalan klasik dan alternatif downstream gp130, IL-6 meningkatkan diferensiasi neuron, pematangan, fungsi dan proses regeneratif IL-6 muncul sebagai sinyal komunikator kunci untuk interaksi neuroimun dalam sistem saraf dan melalui tindakan pleiotropiknya sangat penting dalam kesehatan dan penyakit (Kummer *et al.*, 2021).

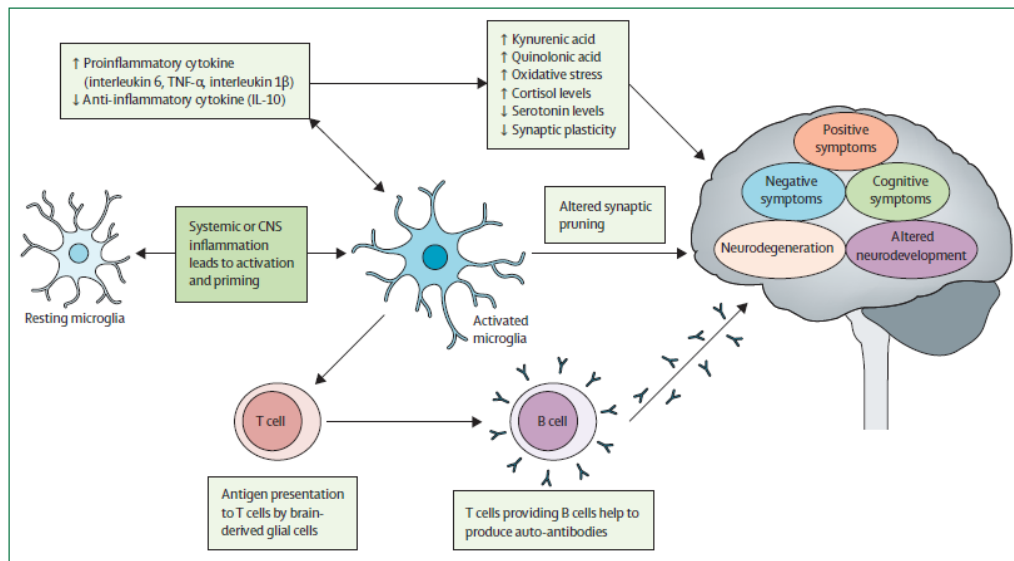
2.2.2 Mekanisme Peran IL-6 pada Skizofrenia

Perubahan utama dari sistem kekebalan bawaan berhubungan dalam skizofrenia. IL-6 mengatur keseimbangan antara respons pro-dan anti-inflamasi, dengan sifat spesifik jaringan di perifer dan di sistem saraf pusat. Fase spesifik dari gangguan kronis dan memburuk melibatkan IL-6 pada peradangan dan/atau autoimunitas kronis akut. IL-6 berperan penting dalam genesis dan perkembangan penyakit, sehingga penggunaan inhibitor spesifik tidak hanya bermanfaat untuk eksaserbasi dan pengurangan gejala positif, tetapi dapat melemahkan gangguan kognitif pada pasien dengan skizofrenia (Borovcanin *et al.*, 2017).



Gambar 7. IL-6 sebagai mediator fisiologi dan patologi skizofrenia
 Sumber: (Borovcanin et al., 2017)

Peran IL-6 dalam skizofrenia juga berkaitan dengan aktivasi mikroglial mengganggu kelangsungan hidup neuron dengan meningkatkan stres oksidatif dan mengurangi dukungan neurotropik (Khandaker *et al.*, 2015). IL-6 diekspresikan dalam sistem saraf pusat dari astrosit teraktivasi dan sel mikroglia dan menjadi mediator penting dari interaksi antara sistem kekebalan tubuh dan sistem saraf pusat (Shahraki *et al.*, 2016).



Gambar 8. Mekanisme penyebab skizofrenia yang dimediasi oleh sistem imun
 Sumber: (Khandaker et al., 2015)

2.2.3 Kadar IL-6 serum pada Skizofrenia

Kelainan inflamasi memainkan peran penting dalam patogenesis penyakit. Banyak penelitian telah melihat perubahan kadar IL-6 serum pada skizofrenia, tetapi hasilnya tidak konsisten. Penelitian review mendapatkan hasil bahwa terjadi peningkatan kadar IL-6 serum pada skizofrenia. Hal ini mendukung hipotesis sistem regulasi imun dan peran kelainan inflamasi pada skizofrenia (Zhou et al., 2021). Penelitian Chase *et al.* (2016) melaporkan bahwa terjadi peningkatan kadar IL-6 serum mRNA dengan usia onset penyakit yang lebih dini dan presentasi gejala positif yang lebih buruk, yang diukur dengan PANNS.

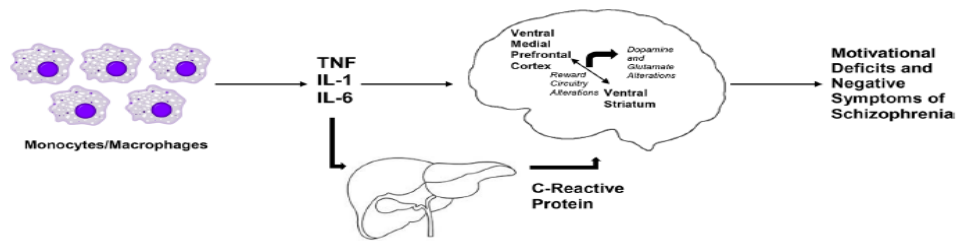
Penelitian pada 20 pasien yang didiagnosis dengan skizofrenia dan pada 19 kontrol sehat yang disesuaikan dengan jenis kelamin, usia dan indeks massa tubuh (IMT) ditemukan peningkatan kadar IL-6 yang

signifikan pada pasien skizofrenia (Neelamekam *et al.*, 2014). Penelitian pada 82 pasien skizofrenia dan 50 kontrol diperoleh hasil bahwa kadar IL-6 meningkat secara signifikan di antara peserta dengan skizofrenia dibandingkan dengan kontrol dengan nilai rata-rata kadar IL-6 pada pasien skizofrenia $6,63 \pm 5,6$ pg/ml dan $3,37 \pm 4,0$ pg/ml untuk kontrol. Mengontrol potensi pembaur (usia, jenis kelamin dan indeks massa tubuh), memiliki diagnosis skizofrenia tetap signifikan terkait dengan peningkatan kadar IL-6 (Challa *et al.*, 2021). Shahraki *et al.* (2016) menguji kadar IL-6 pada pasien skizofrenia dibandingkan dengan kontrol yang sehat. Kadar IL-6 diukur pada pasien skizofrenia yang mengalami episode pertama yang tidak menggunakan obat psikotik selama minimal 2 bulan sebelum penelitian. Kadar IL-6 serum pasien skizofrenia secara signifikan lebih tinggi dibandingkan kontrol ($5,28 \pm 1,1$ pg/mL dan $2,54 \pm 0,32$ pg/mL).

2.2.4 Hubungan Kadar IL-6 dengan Gejala Klinis pada Skizofrenia

Hipotesis hubungan antara sitokin inflamasi dan gejala negatif skizofrenia menyatakan bahwa penanda peradangan asal monositik, seperti faktor nekrosis tumor (TNF), interleukin 1 (IL-1), dan interleukin 6 (IL-6) meningkat pada pasien dengan skizofrenia. Seiring dengan reaktan fase akut, C-Reactive Protein (CRP), penanda inflamasi ini mengakses otak untuk menyebabkan penurunan aktivasi striatum ventral dan penurunan konektivitas di daerah otak yang berkaitan dengan striatum ventral dan ventral striatum. Bersama dengan disfungsi berikutnya dalam pensinyalan dopaminergik dan glutamatergik, peningkatan peradangan dapat

menyebabkan defisit motivasi dan gejala negatif pada pasien dengan skizofrenia (Goldsmith, 2020).



Gambar 9. Peran IL-6 pada gejala skizofrenia
Sumber: (Goldsmith, 2020)

Dopamin dan serotonin memainkan peran utama dalam memediasi gejala psikotik skizofrenia. Hipotesis dopamin dari skizofrenia mendalilkan bahwa gejala positif skizofrenia dapat terjadi akibat neurotransmisi dopaminergik yang berlebihan, terutama di daerah otak mesolimbik dan striatal, sedangkan defisit dopaminergik di daerah otak prefrontal bertanggung jawab atas gejala negatif. IL-6 dinyatakan berhubungan dengan gejala positif dan negatif yang timbul pada pasien dengan skizofrenia. IL-6 menginduksi aktivitas serotonin dan dopamin mesokortikal yang lebih tinggi di hipokampus dan korteks prefrontal. IL-6 juga meningkatkan pergantian dopamin di korteks frontal, adanya tambahan alel C untuk polimorfisme IL-6 (berpotensi terkait dengan penurunan ekspresi IL-6) juga dapat berkontribusi pada intensitas gejala negatif yang lebih tinggi. Namun, karena fakta bahwa IL-6 memiliki aktivitas pro dan anti-inflamasi, dan mekanisme molekuler regulasi transkripsi gen penyandi IL-6 rumit dan sitokin sering menunjukkan efek berlebihan dan pleiotropik. Selain itu, kombinasi spesifik sitokin dapat bertindak secara sinergis atau

antagonis, tergantung pada keadaan sel target, dan kombinasi dosis dan urutan waktu pelepasan sitokin (Paul-Samojedny *et al.*, 2013).

Penelitian pada 53 pasien skizofrenia dan 53 orang kelompok kontrol diperoleh hasil bahwa ada hubungan antara fungsi kognitif dan kadar IL-6 serum pada orang dengan skizofrenia suku Batak (Lumbantoruan, 2019). Penelitian pada 95 pasien rawat jalan dengan skizofrenia memiliki kadar IL-6 yang lebih tinggi dan berkorelasi signifikan dengan gejala depresi. Kadar IL-6 secara signifikan berkorelasi dengan indeks massa tubuh kesejahteraan mental dan fisik yang lebih buruk pada pasien skizofrenia (Lee *et al.*, 2017). Peningkatan peradangan (yang diukur dengan protein C-reaktif perifer; CRP) berhubungan dengan penurunan konektivitas fungsional antara ventral striatum dan korteks prefrontal ventromedial. Penurunan konektivitas antara wilayah tersebut berkorelasi dengan peningkatan tingkat perifer IL-6 (Goldsmith & Rapaport, 2020). Peningkatan penanda inflamasi pada pasien dengan skizofrenia kronis berhubungan dengan gejala negatif. Faktor nekrosis tumor (TNF)- α dan IL-6 berhubungan dengan sindrom deficit. Hubungan peningkatan peradangan dan gejala negatif skizofrenia menunjukkan bahwa peradangan dapat mewakili target pengobatan baru dalam skizofrenia defisit (Goldsmith *et al.*, 2018).

2.3 Terapi Risperidon pada Skizofrenia

2.3.1 Farmakokinetik dan Farmakodinamik Risperidon

Risperidone merupakan antipsikotik generasi kedua yang memiliki

afinitas tinggi untuk beberapa reseptor termasuk 5-HT_{2A} serotonin, D₂ dopamin, 1, 2 adrenergik, dan reseptor histamin. Risperidone telah banyak digunakan untuk skizofrenia akut dan kronis dan dapat meringankan gejala skizofrenia dan meningkatkan kinerja sosial dan individu (Chen *et al.*, 2020). Setelah pemberian oral, risperidone hampir seluruhnya diserap di saluran gastrointestinal dengan hanya 1% dari dosis yang ditemukan dalam tinja sebagai obat yang tidak berubah. Bioavailabilitas absolut risperidone adalah 70% dan relatif bioavailabilitas oral dari tablet adalah 94% jika dibandingkan dengan larutan. Pengikatan protein plasma risperidone 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 risperidone 4,6 L/jam (Chopko & Lindsley, 2018).

Profil farmakologis untuk risperidone ditandai dengan afinitas yang sangat tinggi untuk reseptor serotonin 5-HT_{2A} dan afinitas yang cukup tinggi untuk reseptor dopamin D₂, reseptor histamin H₁, dan reseptor 1- dan 2-adrenergik. Risperidon memiliki afinitas 10-20 kali lipat lebih besar untuk reseptor 5-HT_{2A} dari pada reseptor D₂. Tidak seperti antipsikotik lainnya, risperidon tidak memiliki afinitas terhadap reseptor muskarinik dan oleh karena itu tidak menghasilkan efek samping antikolinergik (Chopko &

Lindsley, 2018).

2.3.2 Dosis Risperidon Pada Skizofrenia

Setiap rejimen dosis harus dikalibrasi untuk mendapatkan efek menguntungkan maksimal dan meminimalkan efek samping obat. Pada pasien psikosis episode pertama merespon dengan baik terhadap dosis 2-4 mg/hari. Rentang dosis 4-6 mg/hari optimal untuk respon klinis dan tolerabilitas pada sebagian besar pasien skizofrenia. Pasien yang menerima kurang dari 4 mg/hari menghentikan risperidon karena respons yang tidak memadai, sedangkan pasien yang menerima 10 mg/hari berhenti meminumnya karena insiden efek samping yang lebih tinggi, terutama gangguan Gerakan (Madaan, 2009).

Dosis risperidone pada skizofrenia dijelaskan sebagai berikut (McNeil *et al.*, 2022):

1. Untuk episode pertama, usia di bawah 65 tahun: 1 sampai 3 mg/hari per oral dibagi menjadi satu atau dua dosis. Start 1 mg setiap hari, kemudian tingkatkan dosis 0,5 mg setiap hari setiap enam hingga tujuh hari untuk menargetkan 2 mg setiap hari. Dosis maksimum adalah 16 mg setiap hari, tetapi dosis yang melebihi 4 mg per hari jarang lebih efektif.
2. Dosis pemeliharaan, usia di bawah 65 tahun: 1 sampai 4 mg/hari secara oral dibagi menjadi satu atau dua dosis. Start pada 1 hingga 2 mg setiap hari, kemudian tingkatkan dosis sebesar 0,5 mg per hari setiap tiga hingga tujuh hari untuk menargetkan 4 mg setiap hari.

Dosis maksimum adalah 16 mg setiap hari, tetapi dosis yang melebihi 4 mg per hari jarang lebih efektif.

3. Usia 65 dan lebih tua: 1 sampai 4 mg/hari secara oral dibagi menjadi satu atau dua dosis. Start pada 0,25 hingga 0,5 mg setiap hari, kemudian tingkatkan dosis sebesar 0,5 mg per hari setiap enam hingga tujuh hari untuk menargetkan 2 mg setiap hari. Dosis maksimum adalah 16 mg setiap hari, tetapi dosis yang melebihi 4 mg per hari jarang lebih efektif.

2.3.3 Indikasi dan Kontraindikasi Risperidon

Risperidone 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) (Chopko & Lindsley, 2018). Risperidone tidak boleh diberikan jika diketahui alergi/hipersensitivitas terhadap risperidone atau paliperidone (metabolit risperidone). Gangguan persepsi persisten halusinogen merupakan kontraindikasi relatif untuk risperidon karena menimbulkan panik dan gejala visual meningkat (McNeil *et al.*, 2022).

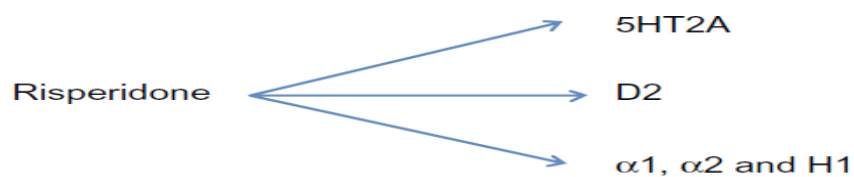
2.3.4 Efek Samping Risperidone

Efek samping risperidon meliputi: 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 riperidone 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).

2.3.5 Mekanisme Aksi Risperidon Pada Skizofrenia

Mekanisme kerja obat antipsikotik yang tepat tidak diketahui, meskipun telah disarankan bahwa obat ini terdiri dari tiga kategori utama: 1) antipsikotik tipikal atau tradisional, yang terkait dengan antagonisme dopamin (D2) tinggi dan serotonin rendah (5-HT_{2A}); 2) antipsikotik atipikal yang memiliki antagonis D2 sedang hingga tinggi dan antagonisme 5-HT_{2A} tinggi; dan 3) antipsikotik atipikal yang menunjukkan antagonis D2 rendah dan antagonis 5-HT_{2A} tinggi (Patel *et al.*, 2014). Mekanisme aksi risperidone memiliki efek signifikan pada reseptor dopamin (DA) dan serotonin (5-HT) (Gambar 10).



Gambar 10. Mekanisme aksi risperidon
Sumber: (Madaan, 2009)

Profil farmakodinamik risperidone paling baik dicirikan sebagai antagonis D2 yang poten dengan aktivitas antagonis 5-HT2 yang dominan, perlu dicatat bahwa aksi antagonis D2 dari risperidone adalah 4-10 kali lebih kuat dibandingkan dengan haloperidol. Risperidone juga memiliki afinitas untuk reseptor histaminergik H1 dan alfa-2-adrenergik, dengan penyumbatan H1 berkontribusi terhadap sedasi, peningkatan nafsu makan, dan penambahan berat badan. Risperidon dimetabolisme oleh sitokrom P450 (CYP) 2D6 dan metabolit utamanya, 9-hidroksi risperidon, juga merupakan antipsikotik yang efektif (Madaan, 2009).

2.3.6 Efek Risperidon Terhadap Kadar IL-6 pada Skizofrenia.

Risperidon berhubungan signifikan dengan efek langsung pada kadar IL-6 pada pasien dengan skizofrenia. Pada penelitian review oleh Feng *et al.* (2020) menyatakan bahwa ada penurunan yang signifikan dalam kadar serum IL-6 setelah pengobatan risperidon. IL-6 adalah biomarker potensial dari patofisiologi dan proses klinis skizofrenia. Interleukin-6 (IL-6), sebuah sitokin utama, berperan penting dalam sistem saraf pusat, seperti mengatur perkembangan otak dan plastisitas sinaptik, dan juga terkait dengan tidur dan stres. Peningkatan kadar IL-6 dalam darah adalah salah satu bukti yang paling sering diamati yang menghubungkan skizofrenia dengan karakteristik imunologis. Obat antipsikotik adalah pengobatan pilihan untuk skizofrenia. Risperidon, obat antipsikotik generasi kedua yang representatif, efektif melawan gejala positif dan negatif skizofrenia. Antipsikotik, termasuk risperidon, mungkin memiliki efek langsung pada

status inflamasi, seperti perubahan signifikan pada tingkat sitokin selama pengobatan antipsikotik. Dampak pemberian risperidon terhadap penurunan sitokin berkaitan dengan efek anti-inflamasi dengan menekan aktivasi mikroglial yang diinduksi oleh sitokin atau kemokin atau penurunan kadar sitokin yang diinduksi oleh stimulus inflamasi (MacDowell *et al.*, 2013). Selain itu, astrosit dapat memperkuat respons inflamasi di sistem saraf pusat, sebuah fenomena yang terkait erat dengan neurobiologi dan perkembangan gangguan neuropsikiatri (Feng *et al.*, 2020).

Hasil berbeda pada penelitian review dilaporkan oleh Ramos-Méndez *et al.* (2022) bahwa peningkatan kadar IL-6 diamati pada individu dengan skizofrenia yang menerima risperidone. IL-6 diproduksi tidak hanya oleh sel glial, tetapi juga oleh neuron sehingga IL-6 menarik dalam penelitian skizofrenia tidak hanya mengenai fungsi imunologi tetapi juga fungsi neurokimia. Namun, IL-6 bukan hanya sitokin pro-inflamasi tetapi juga sitokin anti-inflamasi (Pae *et al.*, 2006).

Penelitian kohort prospektif ini tidak dilakukan secara random, dengan jumlah subjek 28 pasien skizofrenia yang terbagi rata menjadi dua kelompok yaitu kelompok yang mendapat terapi kombinasi atipikal dan tipikal selama 3 bulan menunjukkan bahwa ada perubahan tingkat rata-rata IL-6 pada awal dan bulan ke-3. Terdapat nilai rerata kadar IL-6 yang lebih besar pada bulan ketiga dengan sindrom metabolik dibandingkan dengan mereka yang tidak mengalami sindrom metabolik risperidon. Sindrom metabolik lebih sering terjadi pada pasien skizofrenia yang menerima terapi

kombinasi atipikal daripada tipikal. Respon tubuh terhadap sindrom metabolik mengakibatkan peningkatan kadar IL-6 akibat proses inflamasi pada lemak visceral yang terakumulasi akibat penambahan berat badan akibat pemberian antipsikotik. Pada pasien skizofrenia dengan sindrom metabolik, kadar IL-6 lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak mengalami sindrom metabolik, sehingga kadar IL-6 dapat digunakan sebagai prediktor sindrom metabolik pada pasien skizofrenia yang mendapat terapi antipsikotik (Saidah et al., 2021).

2.4 Terapi adjuvan statin

2.4.1 Definisi Statin

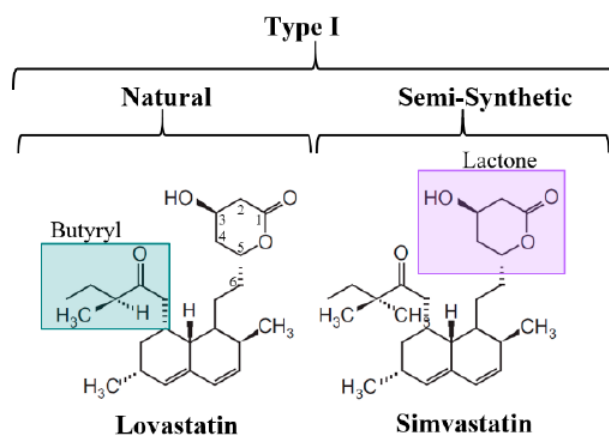
Statin merupakan kelas obat yang digunakan untuk menurunkan kolesterol lipoprotein densitas rendah dan merupakan salah satu obat yang paling banyak diresepkan di seluruh dunia. Kebanyakan statin bekerja sebagai inhibitor kompetitif 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A reduktase (HMGR), tetapi intoleransi statin dari efek pleiotropik muncul dari pengikatan non-spesifik karena sensitivitas enzim-ligan yang buruk. Efek pleiotropik yang terdokumentasi dengan baik adalah gejala otot statin, yang secara luas diklasifikasikan sebagai miopati (Murphy et al., 2020).

Komponen aktif statin adalah bagian asam 3,5-dihidroksiglutarat yang dimodifikasi, yang secara struktural mirip dengan substrat endogen, HMG-CoA, dan perantara keadaan transisi mevaldyl CoA. Situs aktif ini mengikat dan menghambat aktivitas reduktase HMG-CoA dalam proses

stereoselektif yang membutuhkan statin untuk memiliki konfigurasi 3R,5R. Perbedaan molekuler dan klinis statin timbul dari cincin yang melekat pada bagian aktif, yang dapat berupa naftalena tereduksi sebagian (lovastatin, simvastatin, pravastatin), pirol (atorvastatin), indole (fluvastatin), pirimidin (rosuvastatin), piridin (cerivastatin) atau kuinolin (pitavastatin) (Ward et al., 2019).

2.4.2 Struktur Kimia Simvastatin

Statin dibagi menjadi beberapa kelas berdasarkan sintesis atau strukturnya. Dalam kasus sintesis, ada tiga kelas: alami, semisintetik, atau sintetis. Statin alami diproduksi oleh fermentasi jamur dan termasuk lovastatin, compactin, dan pravastatin. Statin semi-sintetik, termasuk simvastatin, disintesis oleh alkilasi lovastatin, menggantikan bagian 2-metilbutirat pada posisi C-8 dari cincin naftalena, dengan 2,2-dimetilbutirat. Statin tipe I, termasuk lovastatin, compactin, dan simvastatin, mengandung cincin naftalena (Murphy et al., 2020).



Gambar 11. Struktur kimia simvastatin
Sumber: (Murphy et al., 2020)

Simvastatin adalah penghambat reduktase HMG-CoA oral yang diindikasikan sebagai tambahan untuk diet. Simvastatin merupakan turunan semi-sintetis lovastatin, statin pertama yang disetujui FDA. Simvastatin membantu menurunkan produksi kolesterol dan mengurangi komplikasi terkait dislipidemia (Talreja et al., 2022). Simvastatin diberikan sebagai bentuk laktone tidak aktif yang diubah menjadi bentuk aktif dalam tubuh (Ward et al., 2019).

2.4.3 Mekanisme Aksi Simvastatin

Statin bekerja dengan cara kompetitif memblokir situs aktif dari enzim pembatas laju pertama dan kunci di jalur mevalonat, HMG-CoA reduktase. Penghambatan situs ini mencegah akses substrat, sehingga menghalangi konversi HMG-CoA menjadi asam mevalonat. Di dalam hati, hal ini mengurangi sintesis kolesterol hati, menyebabkan peningkatan produksi mikrosomal HMG-CoA reduktase dan peningkatan ekspresi reseptor LDL permukaan sel. Selain mengurangi LDL-c dan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular, statin mungkin memiliki tambahan non-lipid- efek pleiotropik terkait. Ini termasuk dapat memperbaiki fungsi endotel, stabilisasi plak aterosklerotik, efek anti-inflamasi, imunomodulator dan antitrombotik, efek pada metabolisme tulang, dan pengurangan risiko demensia. Manfaat tambahan ini terutama diperkirakan muncul karena penghambatan sintesis zat antara isoprenoid dari jalur mevalonate (Talreja et al., 2022; Ward et al., 2019).

2.4.4 Metabolisme dan Dosis Simvastatin

Simvastatin dimetabolisme di hati melalui sistem enzim CYP450, terutama melalui CYP3A4 serta CYP2C6 dan diekskresikan dalam tinja dan urin dan memiliki waktu paruh antara dua dan lima jam (Talreja et al., 2022; Ward et al., 2019). Simvastatin disetujui untuk pemberian oral dan tersedia dalam tablet 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, dan 80 mg. Bentuk sediaan suspensi juga tersedia bagi pasien yang kesulitan menelan (Talreja et al., 2022).

2.4.5 Indikasi dan Kontraindikasi Simvastatin

Indikasi simvastatin yang disetujui FDA meliputi: hiperkolesterolemia familial homozigot/heterozigot, hiperkolesterolemia nonfamilial heterozigot, hipertrigliseridemia, disbetalipoproteinemia, pengurangan kejadian kardiovaskular yang merugikan, simvastatin juga digunakan di luar label untuk indikasi profilaksis dan terapeutik. Indikasi simvastatin yang tidak disetujui FDA meliputi profilaksis hasil kardiovaskular yang merugikan pasca rawat inap sindrom koroner akut, profilaksis fibrilasi atrium di antara pasien dengan penyakit arteri koroner stabil (Talreja et al., 2022).

Kontraindikasi farmakoterapi simvastatin meliputi penyakit hati aktif, termasuk yang memiliki peningkatan enzim hati, kehamilan, dan wanita yang mungkin hamil atau yang sedang menyusui. Penggunaan bersamaan dengan obat-obatan tertentu juga merupakan kontraindikasi dengan simvastatin, dan profil obat harus ditinjau dengan cermat sebelum memulai. Obat yang dikontraindikasikan untuk penggunaan bersamaan dengan

simvastatin termasuk atazanavir, kloramfenikol, eritromisin, gemfibrozil, ritonavir, dan antijamur azol (Talreja et al., 2022).

2.4.6 Efek samping simvastatin

Efek samping simvastatin yang umum terjadi meliputi sakit kepala, mialgia, sakit perut, gastritis, sembelit, infeksi saluran pernapasan atas, peningkatan aspartat transaminase atau alanin transaminase, dan gangguan kontrol glukosa serum. Efek samping yang lebih parah namun jarang terjadi meliputi efek kardiovaskular seperti fibrilasi atrium, kelainan hati, termasuk hepatitis kolestatik, peningkatan transaminase lebih dari 3 kali lipat, penyakit kuning, dan potensi gagal hati. Efek muskuloskeletal yang merugikan termasuk peningkatan kadar kreatin fosfokinase (CPK) lebih dari tiga kali lipat, rhabdomyolysis, dan sindrom kompartemen di tungkai bawah. Reaksi serius tambahan termasuk penyakit paru interstisial, diabetes melitus, eritema multiforme, leukopenia, anemia hemolitik, trombositopenia, dan sindrom Stevens-Johnson, walaupun efek samping ini jarang terjadi (Talreja *et al.*, 2022).

Konsentrasi obat, dan konsekuensinya, kejadian dan tingkat keparahan efek samping, dapat menjadi meningkat secara signifikan bila digunakan bersama dengan inhibitor CYP3A4. Obat bersamaan yang diberikan dengan simvastatin harus memiliki penilaian yang dilakukan untuk interaksi obat potensial untuk meminimalkan risiko efek samping. Pasien umumnya disarankan untuk berhenti makan jeruk bali atau minum jus jeruk bali saat menjalani terapi statin. Namun, penelitian yang lebih baru

menunjukkan bahwa risiko ini dapat diminimalkan dengan membatasi konsumsi jeruk bali dan dosis statin (Talreja *et al.*, 2022).

2.4.7 Terapi Adjuvan Statin untuk Skizofrenia

Penelitian pada 62 uji klinis acak tersamar ganda mempelajari 2914 pasien dengan skizofrenia menyatakan bahwa evaluasi komparatif efikasi dan keamanan mendukung penggunaan terapi adjuvan antiinflamasi dibandingkan penggunaan antipsikotik saja (Cho *et al.*, 2019). Statin dinyatakan mengurangi depresi, terutama pada pasien dengan gangguan fisik seperti penyakit kardiovaskular. Pada pasien dengan skizofrenia, gejala negatif menurun dengan terapi statin adjuvan. Tindakan anti-inflamasi statin diharapkan untuk meringankan gejala skizofrenia sebagai tambahan untuk obat lain, dan memiliki manfaat tambahan untuk mengobati kelainan metabolik seperti hiperlipidemia untuk mencegah CVD. Direkomendasikan penggunaan dosis statin yang cukup untuk setidaknya 12 minggu pada pasien stabil dengan skizofrenia untuk pemulihan fungsional serta pada pasien dengan tingkat risiko kardiovaskular yang tinggi (Andrade, 2018; Kim *et al.*, 2019).

2.4.8 Pengaruh Terapi adjuvan statin pada Skizofrenia terhadap Gejala Klinis

Statin seperti simvastatin baru-baru ini diperkenalkan sebagai agen yang mungkin memiliki efek menguntungkan pada skizofrenia sehubungan dengan sifat antiinflamasinya (Tajik-Esmaeeli *et al.*, 2017). Penelitian pada 45 pasien skizofrenia diperoleh hasil bahwa skor rata-rata dari gejala positif

PANSS menurun secara signifikan pada kelompok yang diobati dengan aspirin dan simvastatin. Artinya bahwa baik aspirin atau simvastatin dapat mengurangi gejala skizofrenia, termasuk psikopatologi umum, gejala negatif, dan gejala positif pada pasien. Simvastatin sebagai terapi tambahan untuk mengelola skizofrenia dapat secara signifikan mengurangi gejala negatif selama 8 minggu terapi (Pourghasem et al., 2022).

Penelitian pada pasien dengan gangguan skizofrenia yang diberikan simvastatin 20 mg sekali sehari dan ditingkatkan menjadi 40 mg setelah empat minggu selama 14 minggu dapat mengurangi gejala dibandingkan dengan pengobatan seperti biasa. Statin terutama merupakan penghambat reduktase HMG-CoA tetapi juga merupakan agen anti-inflamasi (Chaudhry et al., 2013). Penelitian review yang dilakukan oleh Shen et al. (2018) menunjukkan bahwa skala positif PANSS dan skala negatif berkurang secara signifikan pada pasien yang menerima sesuai dengan statin. Terapi tambahan dengan statin dapat memperbaiki gejala kejiwaan, baik gejala negatif atau gejala positif.

Ada beberapa mekanisme di mana hasil ini dapat dijelaskan. Penjelasan paling umum dari statin yang memperbaiki gejala klinis adalah peran anti-inflamasinya di otak. Disfungsi kekebalan dan peradangan telah dijelaskan pada pasien dengan skizofrenia. Statin terutama merupakan penghambat reduktase HMG-CoA, tetapi juga agen anti-inflamasi. Simvastatin menurunkan kadar interleukin-1 (IL-1), tumor necrosis factor alpha (TNF- α) dan protein C-reaktif (CRP). Statin memiliki kemampuan

sebagai tambahan untuk memperbaiki gejala klinis skizofrenia karena efek anti-inflamasi, terutama pengurangan penanda proinflamasi. Teori lain tentang statin yang memperbaiki gejala klinis psikiatri adalah interaksi obat. Farmakokinetik mengungkapkan bahwa interaksi obat dapat terjadi pada penyerapan dan transportasi. P-glikoprotein 1 (P-gp), juga dikenal sebagai protein resistensi multiobat 1 (MDR1) atau *cassete* pengikat ATP sub-keluarga B anggota 1 (ABCB1), adalah protein penting dari membran sel, yang memompa banyak zat asing keluar dari sel. Protein ini juga merupakan transporter dalam sawar darah-otak, mengatur akses jaringan otak dari obat yang bekerja secara sentral dan akibatnya menentukan efek farmakodinamik statin, seperti simvastatin. Beberapa obat antipsikotik juga merupakan substrat untuk P-gp. Dalam studi *in vitro*, yang menilai afinitas beberapa obat antipsikotik untuk P-gp, disarankan bahwa quetiapine dan risperidone adalah substrat P-gp yang relatif baik; klorpromazin dan olanzapine menunjukkan afinitas menengah; haloperidol dan clozapin menunjukkan afinitas paling rendah. Umumnya, semakin tinggi afinitas obat untuk P-gp *in vitro*, semakin rendah tingkat obat dalam plasma atau sistem saraf pusat *in vivo*. Oleh karena itu, statin dan agen antipsikotik berinteraksi karena persaingan untuk transportasi P-gp. Statin dan agen antipsikotik sebagai co-substrat memungkinkan penyerapan obat yang lebih besar setelah dosis oral dan/atau akses obat yang lebih besar ke sistem saraf pusat. Peningkatan kadar agen antipsikotik atau statin di sistem saraf pusat dapat memperbaiki gejala klinis psikiatri pada pasien skizofrenia (Shen et

al., 2018).

2.4.9 Efek Terapi Adjuvan Statin terhadap Kadar IL-6

Penelitian pada aterosklerosis diperoleh hasil bahwa simvastatin dapat mengurangi produksi IL-6 sebesar 53%. Penghambatan oleh statin tergantung dosis. Kombinasi statin dengan aspirin dan/atau Indo menghasilkan penghambatan total produksi IL-6 sinergis. Inhibitor yang sama memblokir fosforilasi STAT3, memberikan bukti untuk peran autokrin IL-6 dalam sinergisme (Loppnow et al., 2011). Park et al. (2019) juga melakukan penelitian pada aterosklerosis dengan hasil bahwa terapi simvastatin juga secara signifikan mengurangi kadar plasma hsCRP dan IL-6 (Park et al., 2019).

Penelitian uji klinis terkontrol secara acak ini bertujuan untuk menganalisis kadar IL-6 serum pada pasien stroke iskemik akut yang diobati dengan Simvastatin 20 mg dibandingkan dengan plasebo diperoleh hasil bahwa rerata kadar IL-6 serum pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan adalah $38,594 \pm 74,313$ dan $17,760 \pm 25,253$ pg/ml (Meo et al., 2021). Penelitian pada penyakit kardiovaskular diperoleh hasil bahwa simvastatin menurunkan penanda inflamasi pro-inflasi IL-6 dan hampir secara signifikan (Berthold et al., 2013).