

TESIS

**EFIKASI ADJUVANT EKSTRAK MENGGUDU (*Morinda citrifolia*)
TERHADAP PERBAIKAN GEJALA KLINIS DAN NILAI IL-6
PADA PASIEN SKIZOFRENIA YANG MENDAPATKAN
TERAPI RISPERIDON**

**Disusun dan Diajukan oleh
dr. A.Riasti Ica Ardilla
C065192005**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS- 1
KEDOKTERAN JIWA
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

**EFIKASI ADJUVANT EKSTRAK MENGGUDU (*Morinda citrifolia*)
TERHADAP PERBAIKAN GEJALA KLINIS DAN NILAI IL-6
PADA PASIEN SKIZOFRENIA YANG MENDAPATKAN
TERAPI RISPERIDON**

KARYA AKHIR

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis

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

Disusun dan Diajukan oleh

A.RIASTI ICA ARDILLA

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
KEDOKTERAN JIWA
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

LEMBAR PENGESAHAN

**EFIKASI ADJUVANT EKSTRAK MENKUDU (*MORINDA CITRIFOLIA*)
TERHADAP PERBAIKAN GEJALA KLINIS DAN NILAI IL-6 PADA PASIEN
SKIZOFRENIA YANG MENDAPATKAN TERAPI RISPERIDON**

*Adjuvant efficacy of noni extract (*Morinda Citrifolia*) on Improvement of clinical
symptoms and IL-6 values in schizophrenia patients receiving risperidone
therapy*

Disusun dan Diajukan oleh:

A. RIASTI ICA ARDILLA

C065192005

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 **21 November 2023**

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama

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

Pembimbing Pendamping

dr. Wempy Thioritz, Sp.KJ (K)
NIP. 1400967279

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. A.Riasti Ica Ardilla
NIM : C065192005
Program Studi : Spesialis Kedokteran Jiwa

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis yang saya susun yang berjudul “ **Efikasi *Adjuvant* Ekstrak Mengkudu (*Morinda citrifolia*) Terhadap Perbaikan Gejala Klinis dan Nilai IL-6 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, 18 April 2024

Yang menyatakan,



A.Riasti Ica Ardilla

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 **Efikasi *Adjuvant* Ekstrak Mengkudu (*Morinda citrifolia*) Terhadap Perbaikan Gejala Klinis dan Nilai IL-6 Pada Pasien Skizofrenia Yang Mendapatkan Terapi Risperidon** sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis 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 selamamengikuti 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, **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 juga pembimbing utama saya dalam memberikan bimbingan kepada penulis dalam proses penyusunan tesis ini.
7. **dr. Wempy Thioritz Sp.KJ(K)**, sebagai pembimbing anggota dan **Dr. dr. Suryani Tawali, 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.

8. **Dr. Kristian Liaury,dr., Ph.D, Sp.K,J** serta **dr. Aminuddin, M.Nut&Diet, Ph.D,Sp,GK** sebagai Penguji, atas koreksi, saran dan yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga memberikan bimbingan kepada penulis dalam proses penyusunan tesis ini.
9. Guru besar di Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa, almarhumah **Prof. dr. Nur Aeni MA Fattah, Sp.KJ (K)**, almarhum **Dr. dr. H. M. Faisal Idrus, Sp.KJ (K)**, **dr. Theodorus Singara, Sp.KJ (K)** yang bijaksana dan selalu menjadi panutan, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan selama masa pendidikan. Terima kasih untuk semua ajaran, bimbingan, nasehat dan dukungan yang diberikan selama masih hidup.
10. Seluruh supervisor, staf dosen dan staf administrasi Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa FK-UNHAS yang tak kenal lelah memberikan nasihat, arahan, dorongan, dan motivasi kepada penulis selama pendidikan.
11. Kedua orang tua penulis ayahanda (**alm**) **Drs. H. Andi Salahuddin, AS** dan ibunda **dr. Hj. Musdiawati, HR.Roe, M.Kes** atas kasih sayang, nasihat, dukungan, dan terutama doa tak kenal lelah yang senantiasa diberikan sehingga bisa melewati masa pendidikan ini. Kepada adik -adikku tercinta **dr. Andi Dewi Sanra Sanrika dan drg. Andi Anugrah Agung Syaifullah** atas kasih sayang, doa dan motivasi yang diberikan

12. Teman-teman seangkatan, **dr. Aphin Dili, dr. Ottorian Palinggi, dr. Dewi Nofianti,** dan **dr. Najat Rany** yang bersama-sama selama pendidikan, dalam keadaan suka maupun duka, dengan rasa persaudaraan saling membantu dan saling memberikan semangat selama masa pendidikan.
13. Seluruh responden penelitian yang telah turut dalam penelitian ini.
14. Rekan Residen Psikiatri FK UNHAS yang telah memberikan dukungan dan bantuan selama masa pendidikan.
15. Seluruh responden penelitian yang telah turut dalam penelitian ini serta pihak RSKD Dadi Provinsi Sulawesi Selatan dan RSPTN UNHAS atas bantuannya selama masa penelitian.
16. 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, 18 April 2024

A.Riasti Ica Ardilla

ABSTRAK

Andi Riasti Ica Ardilla. Efikasi *Adjuvant* Ekstrak Mengkudu (*Morinda Citrifolia*) Terhadap Perbaikan Gejala Klinis Dan Nilai IL-6 Pada Pasien Skizofrenia Yang Mendapatkan Terapi Risperidon. (dibimbing oleh Erlyn Limoa, Wempy Thioritz, Suryani Tawali).

Skizofrenia merupakan gangguan mental berat dan bersifat kronis yang ditandai dengan serangkaian gejala termasuk delusi, halusinasi, ucapan atau perilaku yang tidak teratur, dan gangguan kemampuan kognitif dan afektif. Inflamasi dinyatakan sebagai salah satu mekanisme yang mendasari gejala klinis. Jalur antiinflamasi pada ekstrak mengkudu (*morinda Citrifolia*) memiliki anti-inflamasi flavonoid dikaitkan dengan penghambatan enzim. Cyclooxygenase (COX) adalah enzim yang berperan penting sebagai mediator inflamasi, efek anti inflamasi pada buah mengkudu dilihat dari kadar prostaglandin E2 dan nitrit oksida yang diproduksi oleh makrofag. Mengkudu mampu memberikan efek anti inflamasi dengan cara menghambat enzim COX 1 dan COX 2, prostaglandin E2, menurunkan produkti nitrit oksida. Peningkatan kadar penanda inflamasi khususnya IL-6 menunjukkan peran inflamasi dalam patogenesis gangguan psikotik. Penelitian yang melibatkan uji klinis masih sangat terbatas mengenai pemberian ekstrak mengkudu terhadap pasien skizofrenia.

Tujuan: Mengetahui efektivitas pemberian ekstrak mengkudu (*morinda citrifolia*) terhadap perbaikan gejala klinis dan kadar IL-6 pada pasien skizofrenia

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain *Randomized clinical trial* dengan pendekatan double-blind. Penelitian dilakukan pada 44 pasien skizofrenia yang dirawat di Rumah Sakit Khusus Daerah Dadi Provinsi Sulawesi Selatan. Pasien dikelompokkan menjadi 2 secara acak yaitu 22 pasien diberi risperidon 4-6 mg/hari dan terapi *Adjuvant* Ekstrak Mengkudu 1000 mg/hari selama 8 pekan (perlakuan) dan 22 pasien diberikan risperidon 4-6 mg/hari (kontrol). Sebanyak 22 individu sehat digunakan untuk kontrol kadar IL-6. Dilakukan pengukuran kadar IL-6 serum sebelum terapi (*baseline*) dan pekan ke-8. Dilakukan pengukuran gejala klinis PANSS sebelum terapi (*baseline*), pekan ke-4 dan ke-8 pasca terapi. Data dianalisis dengan uji Chi-Square, uji T Tidak Berpasangan, uji T Berpasangan dan Uji Spearman.

Hasil: Terdapat perubahan gejala klinis yang signifikan pada pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi risperidone dan *adjuvant* ekstrak mengkudu maupun yang hanya mendapatkan risperidon baik pada pekan ke-4 maupun pekan ke-8 terapi, namun perubahan lebih banyak pada pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi risperidon dan *adjuvant* ekstrak mengkudu. Terdapat penurunan kadar IL-6 serum kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol setelah minggu ke-8 terapi, Terdapat korelasi yang bermakna secara statistik antara gejala klinis dengan kadar IL-6 terlihat adanya penurunan nilai PANSS total di ikuti dengan penurunan kadar IL-6 serum pada kedua kelompok.

Kesimpulan: Terapi *adjuvant* ekstrak mengkudu secara oral selama 8 pekan mampu memperbaiki gejala klinis yang lebih baik dibandingkan dengan hanya terapi risperidon, dan terdapat perbedaan yang signifikan dalam penurunan IL-6 serum antar kelompok.

Kata kunci: Skizofrenia, Risperidon, Ekstrak Mengkudu, PANSS, IL-6.

ABSTRACT

Andi Riasti Ica Ardilla. Adjuvant Efficacy of Noni Extract (*Morinda Citrifolia*) on Improvement of Clinical Symptoms and IL-6 Values in Schizophrenia Patients Receiving Risperidone Therapy. (supervised by Erlyn Limoa, Wempy Thioritz, Suryani Tawali).

Schizophrenia is a severe and chronic mental disorder characterized by a series of symptoms including delusions, hallucinations, disorganized speech or behavior, as well as impaired cognitive and affective abilities. Inflammation is suggested as one of the mechanisms underlying clinical symptoms. The anti-inflammatory properties in noni extract (*Morinda Citrifolia*) has been associated with flavonoids anti-inflammatory contains effecting enzyme inhibition. Cyclooxygenase (COX) is an enzyme that plays an important role as an inflammatory mediator. The anti-inflammatory effect of noni fruit can be seen from the levels of prostaglandin E2 and nitric oxide produced by macrophages. Noni is able to provide anti-inflammatory effects by inhibiting COX 1 and COX 2 enzymes, prostaglandin E2, reducing nitric oxide production. Increased levels of inflammatory markers, especially IL-6, indicate the role of inflammation in the pathogenesis of psychotic disorders. Research involving clinical trials is still very limited regarding the administration of noni extract to schizophrenia patients.

Objective: Knowing the effectiveness of noni extract supplementation (*Morinda citrifolia*) on improvement of clinical symptoms and IL-6 levels in schizophrenia patients.

Method: This research is an experimental *Randomized clinical trial* research design with a double-blind approach. The research was conducted on 44 schizophrenia patients treated at the Dadi Regional Special Hospital, South Sulawesi Province. Patients were randomly grouped into 2, in which 22 patients were given risperidone 4-6 mg/day and Adjuvant Noni Extract therapy 1000 mg/day for 8 weeks (treatment) and 22 patients were given risperidone 4-6 mg/day (control). A total of 22 healthy individuals were used to control IL-6 levels. Serum IL-6 levels were measured before therapy (*baseline*) and by the end of the eight week. PANSS clinical symptoms were measured before therapy (*baseline*), fourth week and eight week of therapy. Data were analyzed using the Chi-Square test, Unpaired T test, Paired T test and Spearman Test.

Results: There were significant changes in clinical symptoms in schizophrenia patients who received risperidone therapy and noni extract adjuvant and those who only received risperidone both in the 4th week and 8th week of therapy, but the changes were greater in schizophrenia patients who received risperidone therapy and noni extract adjuvant therapy. There was a decrease in serum IL-6 levels in both the treatment and control groups after the 8th week of therapy. There was a statistically significant correlation between clinical symptoms and IL-6 levels. It was seen that there was a decrease in total PANSS values followed by a decrease in serum IL-6 levels in both group.

Conclusion: Oral adjuvant noni extract therapy for 8 weeks was able to improve clinical symptoms better than risperidone therapy alone, and there was a significant difference in the decrease in serum IL-6 between groups.

Keywords: Schizophrenia, Risperidone, Noni Extract, PANSS, IL-6.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMA PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iii
KATA PENGANTAR	iv
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR GRAFIK.....	xvi
DAFTAR DIAGRAM	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	5
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.3.1. Tujuan Umum	5
1.3.2. Tujuan Khusus.....	5
1.4. Hipotesis Penelitian	6
1.5. Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1. Skizofrenia	7
2.1.1. Pedoman Diagnostik	8
2.1.2. Faktor Penyebab.....	11
2.2. Inflamasi Pada Skizofrenia	18
2.3. Peran Sitokin Pada Skizofrenia	21
2.4. Interleukin – 6 Skizofrenia	24
2.5. Kadar Sitokin dan PANSS	27
2.6. Risperidon	28

2.7. Mengkudu (<i>Morinda Citrifolia L</i>)	32
2.7.1. Klasifikasi Mengkudu	32
2.7.2. Morfologi Umum Tanaman Mengkudu	32
2.7.3. Kandungan zat kimia(Metabolit sekunder)	34
2.7.4. Efek <i>Morinda Citrifolia L</i> Terhadap penurunan sitokin ..	36
2.7.5. Efek samping M. Citrifolia	38
2.8. The Positive And Negative Sydrome Scale (PANSS).....	40
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP	43
3.1. Kerangka Teori	43
3.2. Kerangka Konsep.....	44
BAB IV METODE PENELITIAN	45
4.1. Desain Penelitian	45
4.2. Tempat dan Waktu Penelitian	45
4.3. Populasi	45
4.3.1. Populasi dan Sampel Penelitian	45
4.3.2. Sampel	45
4.3.3. Perkiraan Besar Sampel	46
4.3.4. Cara Pengambilan Sampel	46
4.4. Kriteria Seleksi	47
4.5. Jenis Data dan Instrumen Penelitian.....	48
4.6. Manajemen Penelitian.....	48
4.6.1. Pengumpulan Data	48
4.6.2. Teknik Pengolahan Data	52
4.7. Izin Penelitian dan Kelaikan Etik (<i>Ethical Cleareance</i>)	53
4.8. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel.....	54
4.9. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	55
4.9.1. Definisi Operasional	55
4.9.2. Kriteria Objektif.....	56
4.10. Alur Penelitian	58

BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN.....	59
5.1. Hasil Penelitian.....	59
5.1.1 Partisipasi Subjek Penelitian.....	59
5.1.2 Karakteristik Sosiodemografik Subjek Penelitian	60
5.1.3 Perubahan Nilai Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS) Pada Kelompok Kontrol.....	61
5.1.4 Perubahan Nilai Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS) Pada Kelompok Perlakuan	63
5.1.5 Perbandingan Perubahan Nilai PANSS	64
5.1.6 Perbandingan Kadar Interleukin-6 Serum Pada Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol	66
5.1.7 Korelasi antara nilai PANSS total dengan Kadar IL-6 serum pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.....	67
5.1.8 Perbandingan Kadar interleukin-6 serum pada pasien perlakuan, kontrol dan individu sehat	70
5.2 Pembahasan	71
5.2.1 Karakteristik demografik dari subjek penelitian	71
5.2.2 Pengaruh pemberian terapi Adjuvant Ekstrak Mengkudu terhadap perbaikan gejala klinis pada pasien skizofrenia	76
5.2.3 Pengaruh pemberian terapi adjuvant ekstrak mengkudu terhadap kadar IL-6 pada pasien Skizofrenia.....	80
5.2.4 Hubungan antara kadar IL-6 dengan gejala positif dan gejala negative pasien skizofrenia pada pasien yang mendapatkan terapi risperidone dan terapi adjuvant ekstrak mengkudu	82
5.2.5 Perbandingan kadar IL-6 pasien skizofrenia pada pasien yang mendapatkan terapi risperidone dan terapi adjuvant ekstrak mengkudu dengan individu sehat	84

5.2.6. Efek Samping Penggunaan <i>Adjuvant</i> Ekstrak Mengkudu Pada Kelompok Perlakuan.....	84
BAB VI PENUTUP	86
6.1 Kesimpulan	86
6.2 Keterbatasan Penelitian	86
6.3 Saran.....	87
DAFTAR PUSTAKA	85
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Rangkuman Abnormalitas Mikroglia yang di amati pada gangguan psikiatri.....	21
Tabel 2. Senyawa Fitokimia ekstrak etanol buah mengkudu	35
Tabel 3 Karakteristik Sosiodemografik berdasarkan Frekuensi (N=22)...	60
Tabel 4 Perubahan Nilai Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS) pada kelompok Kontrol Pekan-0, Pekan-4 dan Pekan-8	61
Tabel 5 Perbandingan Nilai Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS) pada kelompok Perlakuan Pekan-0, Pekan-4 dan Pekan-8	63
Tabel 6 Perbandingan Perubahan Nilai PANSS pada kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol Kontrol	64
Tabel 7 Perbandingan Kadar IL-6 pada kelompok perlakuan baseline, kontrol baseline dan individu sehat.....	66
Tabel 8 Analisis perubahan nilai IL-6 serum pada kelompok perlakuan ..	66
Tabel 9 Analisis perubahan nilai IL-6 serum pada kelompok kontrol	67
Tabel 10 Korelasi antara kadar interleukin 6 dengan nilai PANSS (N=22)	68

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Sumber stres Oksidatif pada Skizofrenia	16
Gambar 2. Faktor-faktor yang berkontribusi Terhadap terjadinya Skizofrenia	17
Gambar 3. Hipotesis aktivasi mikroglial dalam patofisiologi skizofrenia	21
Gambar 4. Hipotesis interaksi neuro-mikrogilia sebagai patofosiologi Skizofrenia	24
Gambar 5. Interleukin-6: Penanda biologis umum dari skizofrenia dan gangguan bipolar BD, gangguan bipolar; HPA, hipotalamus – sumbu hipofisis; IDO, indoleamine-pyrrole 2,3- dioxygenase; IFN, interferon; NMDA, reseptor N-metil-D-aspartat; PGE, prostaglandin E.	26
Gambar 6. Kerangka Teori	43
Gambar 7. Kerangka Konsep.....	44
Gambar 8. Alur Penelitian	58
Gambar 9. Korelasi antara nilai PANSS total kelompok perlakuan	69
Gambar 10. Korelasi antara nilai PANSS total kelompok kontrol	69

DAFTAR GRAFIK

Grafik 1 Perbandingan Nilai PANSS pada kelompok dan Kontrol Pekan 0, Pekan 4 dan Pekan 8	63
--	----

DAFTAR DIAGRAM

Diagram 1	Alur Penelitian	58
Diagram 2	Partisipasi Subjek Penelitian.....	59

SINGKATAN

AGP	: Antipsikotik Generasi Pertama
BAP	: Blood Agar Plate
CC14	: Carbon tetrachlorida
COX	: Cyclooxygenase
CRP	: C.Reaktif
CHR	: Clinical High Risk
D2	: Dopamin
eNOS	: Sintase Oksida Nitrat Endotel
EPS	: Ekstrapiramidal Syndrome
FEP	: First Episode Psikotik
GCL	: Glutamat Sistein Ligase
GSH	: Glutathione
H ₂ O ₂	: Hidrogen Peroksida
IDO	: Idolamin
IFN γ	: Interferon Gamma
IL	: Interleukin
iNos	: nitrat oksida sintase
LPO	: Neutralizing Lipid Peroxidase
M	: Makrofag
MS	: Multiple Sclerosis
NS	: Nitrat Oksida
NMDA	: N. Methyl D Aspartat
nNOS	: nitrat oksida sintase
ONOO	: peroksinitrit
PANSS	: Positif And Negatif Symptom Scale
Pg/ml	:pico gram/ml
ROO	: radikal peroksida
ROS	: radikal bebas
SSP	:sistem saraf pusat
TRYCAT	: Tryptophan Catabolites
VTA	: Ventral Tegmental

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Skizofrenia merupakan gangguan mental berat dan bersifat kronis yang ditandai dengan serangkaian gejala termasuk delusi, halusinasi, ucapan atau perilaku yang tidak teratur, dan gangguan kemampuan kognitif dan afektif. Penderita gangguan ini mengalami kemunduran fungsi di berbagai aspek kehidupan dan akhirnya berimplikasi pada kehidupan sosial dan ekonomi.^{1,2} Data dari Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) tahun 2018 menyatakan bahwa sekitar 23 juta jiwa di seluruh dunia menderita gangguan skizofrenia dan menurut data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, prevalensi skizofrenia di Indonesia adalah sebesar 6,7 per 1000 rumah tangga. Data ini meningkat dari data tahun 2013 yang mencatat prevalensi penderita skizofrenia sebesar 1,3 per 1000 rumah tangga.^{3,4}

Gejala heterogen pada pasien skizofrenia dapat digolongkan dalam tiga dimensi, yakni gejala positif, gejala negatif, dan disorganisasi. Gejala positif meliputi, halusinasi, waham, gaduh gelisah, dan perilaku aneh serta bermusuhan. Gejala negatif meliputi afek tumpul atau datar, menarik diri, berkurangnya motivasi, miskin kontak emosional, pasif, apatis, dan sulit berpikir abstrak. Gejala-gejala disorganisasi meliputi disorganisasi pembicaraan, disorganisasi perilaku, serta gangguan pemusatan perhatian,

dan pengolahan informasi. Gejala-gejala ini juga dikaitkan dengan hendaya sosial dan pekerjaan pada pasien skizofrenia.⁵ *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) merupakan skala penilaian gejala positif, negatif dan psikopatologi umum pada pasien skizofrenia yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi gejala psikotik terkait target pengobatan dan memprediksi secara akurat dan valid terkait respon pasien terhadap pengobatan yang diberikan.^{6,7}

Etiologi yang mendasari penyakit ini masih kontroversial dan tidak sepenuhnya dipahami. Peningkatan aktivitas berbasis dopamin, bersama dengan penurunan pensinyalan glutamatergik, adalah hipotesis etiologi utama. Penelitian biologi tentang patogenesis skizofrenia telah difokuskan terhadap struktur otak, fungsi dan kelainan neurotransmitter. Namun, ada juga akibat hubungan antara gen dan lingkungan dengan peningkatan risiko. Faktor lingkungan penting termasuk trauma masa kecil, gangguan sosial dan ekonomi, status minoritas dan peristiwa kehidupan yang penuh tekanan. Penyebab lainnya adalah faktor neuroinflamasi.^{6,7}

Salah satu studi meta-Analisis menunjukkan pasien rawat inap dengan relaps akut dan episode pertama psikosis menunjukkan peningkatan sitokin proinflamasi yaitu Interleukin (IL) -1, IL-6, dan *Tumor Necrosis Factor* (TNF-alfa) dan dinormalkan dengan pengobatan antipsikotik. Agen proinflamasi yang terlibat pada skizofrenia berupa Interleukin (IL)-1 β , IL-2, IL-6, *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), dan banyak juga sitokin lainnya.⁸

Dalam sebuah penelitian mengenai antioksidan yang dapat menurunkan sitokin proinflamasi menjelaskan bahwa radikal bebas diartikan sebagai molekul yang mempunyai satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan di orbit luarnya sehingga relatif tidak stabil. Molekul yang termasuk ke dalam radikal bebas diantaranya anion superoksida (O_2^-), radikal hidroksil (OH^-), dan radikal peroksil (ROO^-). Adanya stres oksidatif dalam tubuh meningkatkan produksi radikal bebas/reaktif oksigen spesies (ROS) seperti superoksida (O_2^-), hidroksil (OH^-), nitrit oksida (NO) dan peroksil (ROO^-). Proses inflamasi jangka panjang meningkatkan produksi ROS, menyebabkan stress oksidatif, mengakibatkan disfungsi endotel. Endotel berfungsi mengatur tonus dan struktur pembuluh darah. Saat inflamasi, bioavailabilitas NO menurun, mengganggu fungsi utamanya, sehingga menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah serta menurunkan regulasi ekspresi eNOS dan meningkatkan regulasi ekspresi iNOS sehingga terjadi peningkatan sitokin pro inflamasi dalam vaskular. Kajian ini merupakan studi literatur dengan tujuan memperoleh dasar ilmiah penggunaan rimpang kunyit dan daun pegagan sebagai antihipertensi melalui aktivitas antioksidan dan antiinflamasi. Adanya aktivitas antioksidan dan antiinflamasi yang berperan mekanisme kerja menurunkan produksi ROS dan stress oksidatif sehingga terjadi perbaikan fungsi endotel dan meningkatkan regulasi ekspresi eNOS serta menurunkan regulasi ekspresi iNOS dengan meningkatkan kadar NO dalam vaskular dan menurunkan sitokin proinflamasi.⁹

Mengkudu (*Morinda citrifolia*) telah digunakan dalam pengobatan tradisional untuk pengobatan nyeri dan peradangan, dan jusnya sangat populer di seluruh dunia sebagai suplemen makanan fungsional. *M. citrifolia* memberikan efek antiinflamasi pada sel RAW264 yang distimulasi oleh lipopolisakarida. Untuk mengkonfirmasi efek dari *M. citrifolia*, dapat dinilai dari produksi oksida nitrat (NO) dan sitokin inflamasi. Ekstrak *M. citrifolia* menunjukkan penghambatan produksi NO yang signifikan. Ekstrak *M. citrifolia* ditemukan dapat mengurangi ekspresi sintase NO diinduksi oleh *Interleukin 6* (IL-6) dari sitokin pro-inflamasi. Hasil ini menunjukkan bahwa efek anti-inflamasi dari *M. citrifolia* terkait dengan penurunan ekspresi mediator inflamasi dan mendukung potensi penggunaan terapeutiknya.¹⁰

Adanya penemuan yang bermakna mengenai efek penggunaan terapi adjuvan ekstrak mengkudu terhadap kadar IL-6 pada penelitian ini dapat memberikan informasi mengenai optimalisasi tatalaksana farmakologi pada pasien skizofrenia dengan menambahkan terapi *adjuvant* ekstrak mengkudu untuk memperbaiki gejala positif dan negatif. Adanya biomarker IL-6 serum dengan gejala positif dan negatif dapat menjadi alat pengukuran yang sederhana dan akurat dalam memprediksi prognosis pengobatan skizofrenia. Atas dasar ini peneliti tertarik untuk melakukan penelitian yang melihat pengaruh pemberian terapi adjuvan ekstrak mengkudu terhadap gejala klinis dan kadar serum IL-6 pada pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi risperidon.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan bukti-bukti tersebut diatas maka peneliti tertarik untuk melihat efek antiinflamasi *M.Citrifolia* terhadap gejala klinis dan kadar IL-6 pada pasien skizofrenia rawat inap yang mendapatkan terapi risperidon.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui efektivitas pemberian ekstrak mengkudu (*morinda citrifolia*) terhadap perbaikan gejala klinis dan kadar IL-6 pada pasien skizofrenia.

1.3.2. Tujuan Khusus

Berikut adalah tujuan khusus dilakukannya penelitian ini :

1. Mengukur skor PANSS pasien skizofrenia pada kelompok kontrol yang mendapat terapi Risperidon pada awal penelitian, Pekan 4 dan Pekan ke-8
2. Mengukur skor PANSS pasien skizofrenia pada kelompok perlakuan yang mendapat terapi Risperidon & *Adjuvant* ekstrak mengkudu pada awal penelitian, Pekan 4 dan Pekan ke-8.
3. Mengukur kadar serum interleukin-6 pada kelompok kontrol dan perlakuan pada awal penelitian dan Pekan ke-8
4. Membandingkan skor PANSS dan kadar serum interleukin-6 pada pasien skizofrenia kelompok kontrol dan perlakuan yang mendapatkan terapi Risperidon.

5. Menentukan korelasi skor PANSS dan kadar serum interleukin-6 pada perbaikan gejala klinis pasien skizofrenia.
6. Membandingkan kadar serum interleukin-6 antara pasien skizofrenia dan individu sehat.

1.4. Hipotesis Penelitian

Terdapat perbaikan gejala klinis seiring dengan penurunan kadar Interleukin-6 pasien skizofrenia kelompok perlakuan lebih baik dibandingkan kelompok kontrol.

1.5. Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi ilmiah terkait pengaruh ekstrak mengkudu pada perbaikan gejala klinis pasien skizofrenia.
2. Mendorong penelitian dibidang obat tradisional dalam mengatasi gangguan mental.
3. Sebagai data masukan untuk penelitian selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Skizofrenia

Skizofrenia adalah gangguan psikotik kronis yang mempengaruhi 0,5– 1% populasi di seluruh dunia. Penyakit skizofrenia yang parah biasanya timbul pada masa remaja akhir atau awal dewasa, dan manifestasi klinis melibatkan ekspresi gejala yang berbeda tetapi sering bersamaan yang biasanya disebut sebagai gejala positif, negatif dan kognitif. Kejadian skizofrenia pada pria lebih besar daripada wanita. Kejadian tahunan berjumlah 15,2% per 100.000 penduduk, kejadian pada imigran dibanding penduduk asli sekitar 4,7%, kejadian pada pria 1,4% lebih besar dibandingkan wanita.¹¹

Etiologi skizofrenia masih belum jelas, namun semakin banyak bukti untuk inflamasi saraf dan imunogenetik, yaitu ditandai dengan peningkatan konsentrasi serum beberapa sitokin pro-inflamasi. Meskipun fakta mikroglia itu hanya mencakup <10% dari total otak sel, mikroglia merespons dengan cepat bahkan terhadap perubahan patologis kecil di otak dan dapat berkontribusi langsung ke degenerasi saraf dengan memproduksi berbagai sitokin pro-inflamasi dan radikal bebas.⁸

Meskipun beberapa teori telah diberikan untuk menjelaskan penyebab skizofrenia, subjeknya masih belum jelas. Salah satu teori tersebut adalah model diatesis-stres. Model ini menjelaskan lintasan

gangguan sebagai hasil interaksi antara kerentanan predisposisi dan stres yang disebabkan oleh pengalaman hidup. Dengan kata lain, skizofrenia adalah efek gabungan dari gen dan faktor eksternal.¹²

Skizofrenia juga memiliki sifat menurunkan ke generasi berikutnya yang diperkirakan mencapai 80%. Untuk mengganggu kehidupan pasien dan keluarga pasien, skizofrenia memberikan kerugian yang besar dalam kehidupan bermasyarakat dalam hal kehilangan produktivitas dan pengeluaran biaya pengobatan yang cukup besar. Walaupun antipsikotik baru telah dikembangkan, gejala kognitif dan negatif skizofrenia masih tidak berespon terhadap farmakoterapi. Tingginya gangguan sosial dan perburukan kronik menunjukkan bahwa skizofrenia memiliki karakteristik neurodegeneratif.¹³

2.1.1. Pedoman Diagnostik

PPDGJ – III

Instrumen alat bantu diagnostik skizofrenia di Indonesia adalah dengan menggunakan PPDGJ-III, berikut kriteria diagnosis skizofrenia :

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

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

- b. *Delusion of kontrol*, yaitu waham tentang dirinya dikendalikan oleh suatu kekuatan tertentu dari luar; atau *delusion of influence* yaitu waham tentang dirinya dipengaruhi oleh suatu kekuatan tertentu dari luar; atau *delusion of passivity*, yaitu waham tentang dirinya tidak berdaya dan pasrah terhadap suatu kekuatan dari luar; (tentang "dirinya" dimana secara jelas merujuk ke pergerakan tubuh / anggota gerak atau ke pikiran, tindakan, atau penginderaan khusus); *delusional perception*, yaitu pengalaman inderawi yang tidak wajar, yang bermakna sangat khas bagi dirinya, biasanya bersifat mistik atau mukjizat;

- c. Halusinasi auditorik antara lain

Suara halusinasi yang berkomentar secara terus menerus terhadap perilaku pasien, atau (2) Mendiskusikan perihal pasien-pasien di antara mereka sendiri (di antara berbagai suara yang berbicara), atau (3) Jenis suara halusinasi lain yang berasal dari salah satu bagian tubuh;

- d. Waham-waham menetap jenis lainnya, yang menurut budaya setempat dianggap tidak wajar dan sesuatu yang mustahil, misalnya

perihal keyakinan agama atau politik tertentu, atau kekuatan dan kemampuan di atas manusia biasa (misalnya mampu mengendalikan cuaca, atau berkomunikasi dengan makhluk asing dan dunia lain :

1) Atau paling sedikit dua gejala di bawah ini yang harus selalu ada secara jelas

- a) Halusinasi yang menetap dan panca-indra apa saja, apabila disertai baik oleh waham yang mengambang maupun yang setengah berbentuk tanpa kandungan afektif yang jelas, ataupun disertai oleh ide-ide berlebihan (*over-valued ideas*) yang menetap, atau apabila terjadi setiap hari selama berPekan-Pekan atau berbulan-bulan terus-menerus;
- b) Arus pikiran yang terputus (*break*) atau yang mengalami sisipan (*interpolation*), yang berakibat inkoherensi atau pembicaraan yang tidak relevan, atau neologisme;
- c) Perilaku katatonik, seperti keadaan gaduh-gelisah (*excitement*), posisi tubuh tertentu (*posturing*), atau fleksibilitas cerea, negativisme, mutisme, dan stupor;
- d) Gejala- gejala “negatif”, seperti sikap sangat apatis, bicara yang jarang, dan respon emosional yang menumpul atau tidak wajar, biasanya yang mengakibatkan penarikan diri dari pergaulan sosial dan menurunnya kinerja sosial; tetapi harus jelas bahwa semua hal tersebut tidak disebabkan oleh depresi

atau medikasi neuroleptika;

- 2) Adanya gejala-gejala khas tersebut di atas telah berlangsung selama kurun waktu satu bulan atau lebih (tidak berlaku untuk setiap fase nonpsikotik prodromal)
- 3) Harus ada suatu perubahan yang konsisten dan bermakna dalam mutu keseluruhan (*overall quality*) dan beberapa aspek perilaku pribadi (*personal behavior*), bermanifestasi sebagai hilangnya minat, hidup tak bertujuan, tidak berbuat sesuatu sikap larut dalam diri sendiri (*self absorbed attitude*), dan penarikan diri secara sosial.¹⁴

2.1.2. Faktor Penyebab

Gangguan jiwa skizofrenia tidak terjadi dengan sendirinya. Banyak faktor yang berperan terhadap kejadian skizofrenia, antara lain :

1. Faktor Genetik

Terdapat kontribusi genetik sebagian dan mungkin semua bentuk skizofrenia dan proporsi yang tinggi dari varians kecenderungan untuk skizofrenia adalah pengaruh faktor genetik, misalnya, skizofrenia dan gangguan yang berkaitan dengan skizofrenia seperti skizotipal, skizofrenia dan gangguan kepribadian paranoid yang mana hal tersebut muncul pada nilai hubungan yang meningkat di antara kerabat biologis pasien skizofrenia.¹⁵

2. Faktor Biokimia Hipotesis Dopaminergik

- a) Jalur *mesolimbic dopamine* dan gejala positif skizofrenia.

Jalur *mesolimbic dopamine* dari badan sel dopaminergik di *ventral tegmental area* dari batang otak ke terminal akson di salah satu daerah limbik otak, yaitu *nucleus accumbens* di *ventral striatum*. Jalur ini diperkirakan memiliki peran penting dalam beberapa perilaku emosional, termasuk gejala positif psikosis, seperti delusi dan halusinasi. Jalur Dopamin mesolimbik juga penting untuk motivasi, kesenangan, dan *reward*. Selama lebih dari 40 tahun telah diamati bahwa penyakit atau obat-obatan yang meningkatkan dopamin akan meningkatkan atau menghasilkan gejala psikotik positif, sedangkan obat yang menurunkan dopamin akan menurunkan atau menghentikan gejala positif. Semua obat antipsikotik yang dikenal mampu mengobati gejala positif psikotik sebagai pemblokir reseptor dopamin D2. Observasi ini telah dirumuskan menjadi teori psikosis kadang-kadang disebut sebagai "hipotesis dopamin skizofrenia."¹⁶

- b) Jalur *mesocortical dopamine* dan gejala kognitif, negatif dan afektif skizofrenia.

Jalur lain juga timbul dari badan sel di *ventral tegmental area*, tapi memproyeksikan ke daerah-daerah dari *prefrontal cortex*, yang dikenal sebagai jalur *mesocortical dopamine*. Cabang jalur ini sampai ke dalam *prefrontal cortex dorsolateral* yang diduga untuk

mengatur fungsi kognisi dan eksekutif, sedangkan cabang jalur ini menjadi bagian *ventromedial prefrontal cortex* yang diduga mengatur emosi dan afek. Peran yang tepat dari jalur *mesocortical dopamine* dalam mediasi gejala skizofrenia masih menjadi bahan perdebatan, tetapi banyak peneliti percaya bahwa kognitif dan beberapa gejala negatif skizofrenia mungkin karena defisit aktivitas dopamin dalam proyeksi *mesocortical* ke *dorsolateral prefrontal cortex*, sedangkan afektif dan gejala negatif lainnya dari skizofrenia mungkin karena defisit aktivitas dopamin dalam proyeksi *mesocortical* ke *ventromedial prefrontal cortex*. Keadaan defisit perilaku dikemukakan oleh gejala negatif tentu menyiratkan *underactivity* atau kurang berfungsinya proyeksi *mesocortical dopamine* yang mungkin merupakan konsekuensi dari kelainan perkembangan saraf pada sistem glutamat NMDA (*N-methyl-D-aspartat*).¹⁶

c) Jalur *mesolimbic dopamine*, *reward* dan gejala negatif

Ketika seorang pasien dengan skizofrenia kehilangan motivasi dan minat, dan memiliki anhedonia dan kurangnya kesenangan, gejala tersebut juga dapat mengimplikasikan kekurangan fungsi dari jalur *mesolimbic dopamine*, bukan hanya kekurangan fungsi dari jalur *mesocortical dopamine*. Ide ini didukung oleh pengamatan bahwa mengobati pasien dengan antipsikotik, khususnya antipsikotik konvensional, dapat menghasilkan memburuknya gejala negatif dan keadaan "neuroleptis" yang terlihat

sangat banyak seperti gejala negatif skizofrenia. Sejak *prefrontal cortex* tidak memiliki kepadatan tinggi dari reseptor D2, ini berimplikasi mungkin fungsi berkurang dalam sistem *mesolimbic dopamine* menyebabkan mekanisme *reward* yang tidak memadai, diperlihatkan sebagai perilaku seperti anhedonia dan penyalahgunaan obat, serta gejala negatif, diperlihatkan sebagai kurangnya penghargaan interaksi sosial, dan kurangnya motivasi umum dan ketertarikan.¹⁶

d) Jalur *nigrostriatal dopamine*

Jalur dopamin yang lain dalam otak adalah jalur *nigrostriatal dopamine*, merupakan pembangunan dari badan sel dopaminergik di substantia nigra batang otak melalui *axons terminating* di basal ganglia atau striatum. Jalur *nigrostriatal dopamine* adalah bagian dari sistem saraf ekstrapiramidal, dan mengontrol gerakan motorik. Kekurangan dopamin dalam jalur ini merupakan penyebab gangguan gerak termasuk penyakit Parkinson, ditandai dengan kekakuan, akinesia/bradikinesia (yaitu, kurang gerak atau perlambatan gerakan), dan tremor. Kekurangan dopamin dalam basal ganglia juga dapat menghasilkan akatisia (sejenis gelisah), dan *dystonia* (memutar gerakan terutama dari wajah dan leher). Gangguan gerakan ini dapat direplikasi oleh obat yang menghalangi reseptor D2 di jalur ini. Hiperaktifitas dopamin di jalur nigrostriatal diduga mendasari berbagai gangguan gerakan *hyperkinetic* seperti

chorea, diskinesia, dan *tics*.¹⁶

e) Jalur *thalamic dopamine*.

Baru-baru ini, sebuah jalur dopamin yang menginervasi *thalamus* pada primata telah dijelaskan. Hal ini muncul dari beberapa situs, termasuk *periaqueductal gray matter*, yang *ventral mesencephalon*, berbagai inti hipotalamus, dan inti *parabrachial lateral*. Fungsinya masih dalam penyelidikan, tetapi mungkin terlibat dalam mekanisme tidur dan gairah yang menjembatani informasi melewati *thalamus* ke korteks dan daerah otak lainnya. Tidak ada bukti pada saat ini untuk fungsi yang abnormal dari jalur dopamin ini dalam skizofrenia.¹⁶

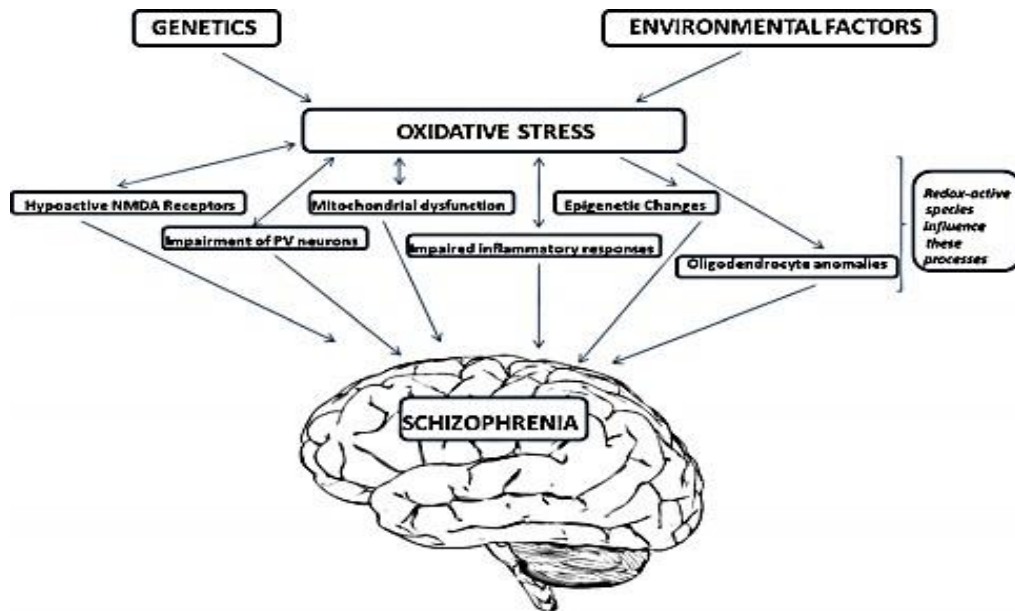
3. Hipotesis Serotonin dan Norepinefrin

Teori lain yaitu, peningkatan serotonin di susunan saraf pusat (terutama 5-HT_{2A}) dan kelebihan norepinefrin di forebrain limbik (terjadi pada beberapa penderita skizofrenia).¹⁷

4. Stres oksidatif

Glutathione (GSH), diperkirakan jumlahnya berkurang dalam SSP individu yang menderita skizofrenia. Adanya peningkatan regulasi gen anti-oksidan, termasuk SOD. Neurotransmitter glutamat yang toksik dan metabolit dopamin juga dapat meningkatkan sumber stres oksidatif dalam skizofrenia. Mitokondria muncul sebagai sumber utama ROS. Kelainan Mitokondria yang diperkirakan dalam skizofrenia yang dapat berkontribusi pada produksi ROS termasuk penurunan jumlah dan

ukuran mitokondria, morfologi abnormal, dan disfungsi kompleks I dan IV.¹⁷

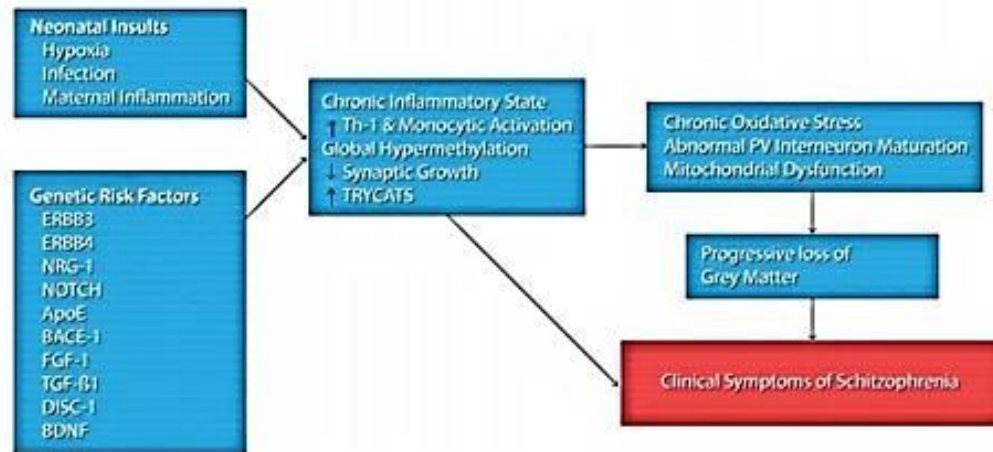


Gambar 1. Sumber stres Oksidatif pada Skizofrenia¹⁷

Faktor yang dapat berkontribusi pada patogenesis skizofrenia melibatkan serangkaian serangan pada individu yang rentan secara genetik.

Serangan pertama selama embriogenesis, dapat mengatur tentang proses pematangan sinaptik abnormal pada individu yang rentan. Kombinasi dari keadaan inflamasi kronis yang melibatkan peningkatan Th-1 dan respon monositik, sekunder akibat perubahan ekspresi gen sekunder pada neonatal, keadaan hipermetilasi global, peningkatan tingkat *tryptophan catabolites* (TRYCATs). Pematangan menyimpang seperti itu dapat dikombinasikan dengan disfungsi saraf dari stres oksidatif kronis, kelainan mitokondria, dan hipofungsi reseptor

NMDA untuk menginduksi hilangnya *graymatter* secara progresif, yang telah diperkirakan berujung pada gejala klinis skizofrenia.¹⁷



Gambar 2. Faktor-faktor yang berkontribusi Terhadap terjadinya Skizofrenia¹⁷

Stres oksidatif dapat menyebabkan Disfungsi Neuron Parvalbumin dan Onset Skizofrenia. Spesies oksigen reaktif (ROS) seperti *anion superoksida* (O_2^-), *radikal hidroksil* (OH^-) dan *hidrogen peroksida* (H_2O_2) yang dihasilkan sebagai produk dari reaksi biokimia normal. Ketika keseimbangan redoks (oksidasi reduksi) antara generasi ROS dan fungsi pertahanan antioksidan terganggu, ROS dapat mulai menumpuk dan menyebabkan kerusakan makromolekul seperti protein, asam nukleat, dan membran lipid. Tipe cedera seluler ini, disebut stres oksidatif. Dua enzim yang mencetuskan stress oksidatif, yaitu neuronal nitrat oksida sintase (nNOS) dan NADPH oksidase (Nox), dan enzim antioksidan endogen glutamat sistein ligase (GCL) terlibat dalam proses patofisiologis dengan mengganggu fungsi neuronal PV dalam proses yang dimediasi oleh sitokin interleukin 6. Peningkatan Stres oksidatif

merupakan hasil peningkatan aktivitas nNOS-Oksida nitrat (NO) adalah prekursor utama dari radikal bebas. Pembentukan NO dikatalisis oleh NOS. NOS terkait dengan reseptor NMDA dan diaktifkan oleh arus Ca^{2+} . Ini ada dalam tiga isoform : nNOS, yang ditemukan terutama di neuron, eNOS, yang ditemukan terutama pada sel endotel, dan iNOS, yang ditemukan terutama di makrofag. Pada mamalia, nNOS kontribusi untuk ~ 90% dari produksi NO secara keseluruhan. NO memiliki waktu paruh hanya beberapa detik dan dengan cepat dimetabolisme menjadi nitrit dan nitrat. Karena elektron tidak berpasangan ($\text{NO}\cdot$), NO juga bertindak sebagai konjugat radikal dan bebas dengan superoksida, membentuk oksidan dan penitrasi agen yang kuat disebut peroxynitrit ($\text{ONOO}\cdot$). Bereaksi Peroxynitrite dengan berbagai molekul biologis, termasuk antioksidan endogen seperti glutathione (GSH). Akumulasi peroxynitrite dapat mengakibatkan peroksidasi lipid, menyebabkan kerusakan protein, asam amino, dan asam nukleat.¹⁷

2.2. Inflamasi pada skizofrenia

Peradangan/inflamasi adalah salah satu baris pertama pertahanan tubuh dalam menanggapi cedera atau infeksi, dan peningkatan Inflamasi ditemukan dalam banyak penyakit. Respon inflamasi juga melibatkan sistem komplemen, sekelompok protein yang, ketika diaktifkan, bergabung untuk membentuk struktur molekul kompleks yang membunuh sel-sel, biasanya bakteri dan parasit. Sitokin adalah molekul kunci yang mengatur

inflamasi dan memiliki peran penting dalam sistem imunitas tubuh. Istilah sitokin diperoleh dari kemampuan mereka untuk mempengaruhi pergerakan sel-sel inflamasi, tetapi mereka juga memiliki fungsi lain. Inflamasi telah dianggap sebagai mekanisme potensial yang mendasari perkembangan skizofrenia.¹⁸

Peradangan pada sistem saraf pusat (SSP) dimediasi sitokin pro-inflamasi, sel astrosit dan invasi sel imun seperti monosit, makrofag dan sel B dan T. Peradangan pada SSP memiliki peran ganda, yaitu, mungkin neuroprotektif atau neurotoksik. Contohnya pada *Multiple sclerosis* (MS) terutama ditandai dengan aktivasi sel mikroglial. Ada banyak deskripsi hubungan antara infeksi, radang kronis SSP, dan skizofrenia.¹⁸

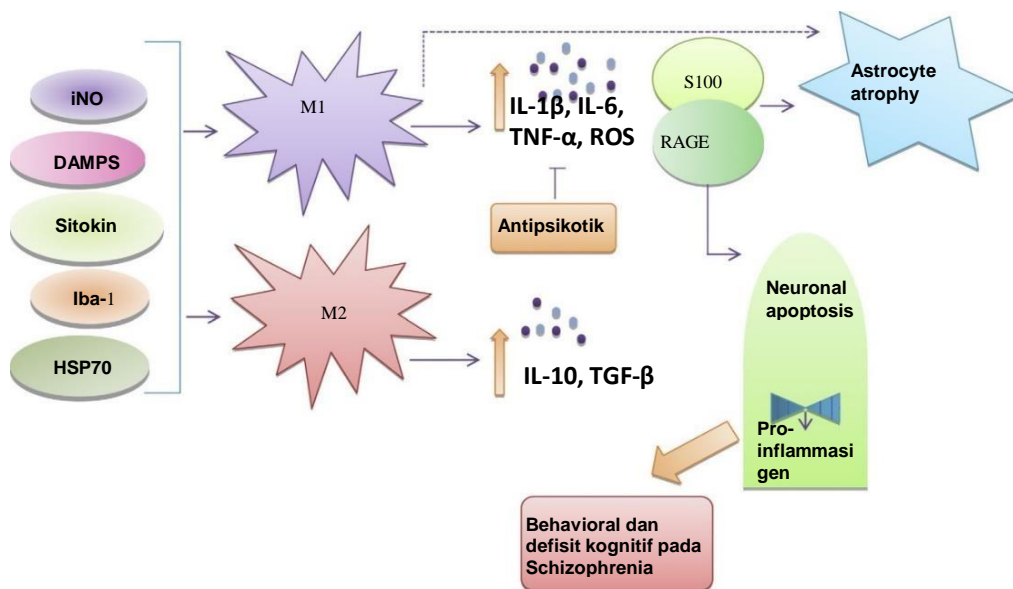
Konsentrasi tinggi dari sitokin proinflamasi di masa kanak-kanak telah dilaporkan terkait dengan peningkatan risiko psikosis dan depresi selanjutnya pada kehidupan dewasa muda, dan penghapusan autoantibodi terhadap protein permukaan sel saraf oleh imunoterapi telah menyebabkan perbaikan gejala dalam beberapa kasus episode pertama psikosis. Otak telah dianggap sebagai tempat dengan hak imunologis, terlindung di belakang sawar darah-otak, tetapi komponen kekebalan otak, seperti mikroglia yang menyusun sekitar 10% dari sel otak massa (sama dengan neuron), berasal dari hemopoietik sistem di luar SSP mengikat reseptor spesifik pada neuron dan mempengaruhi neurotransmitter, plastisitas sinaptik, dan konsentrasi kortisol.¹⁸

Aktivasi mikroglial dapat dibagi menjadi dua yang berbeda jenis: M1 klasik dan aktivasi M2 alternatif.¹⁸

- Dalam aktivasi M1, sel-sel mikroglial dapat menjadi bercabang atau amoeboid / fagositosis, dan mungkin mempersatukan molekul proinflamasi antara lain interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α), dan IL-6), radikal superoksida, glutamat, nitrat oksida (NO) dan pada akhirnya membersihkan infeksi dan memperbaiki jaringan. Atau,
- Aktivasi M2, yang dapat dipicu oleh sitokin seperti IL-4, IL-13 atau IL-25 (telah dikaitkan dengan pelepasan sitokin anti-inflamasi seperti IL-10, *insulin growth factor-1* (IGF-1), *transformed growth factor- β* (TGF- β), dan faktor neurotropik, yang memfasilitasi penyembuhan dan membatasi cedera saraf. Sifat dan besarnya cedera, bersama dengan beberapa faktor lain, dapat mempengaruhi perkembangan penyakit ini. Tingkat aktivasi mikroglia yang dinilai juga meningkat, di mana sel-sel dapat berubah dari tahap istirahat, ke waspada, homing, tahap fagositosis dan akhirnya aktivasi, yang dapat dibedakan secara morfologis fitur dan tingkat sitokin dan faktor pertumbuhan disekresikan. Yang paling penting, identifikasi mikroglia teraktivasi dalam kondisi patologis, meskipun menjadi penanda peradangan. Jadi, hanya dengan menentukan fenotipe mikroglia yang dapat dilakukan mengidentifikasi perannya dalam sitotoksitas dan / atau perlindungan saraf.¹⁸

Tabel 1. Rangkuman Abnormalitas Mikroglia yang di amati pada gangguan psikiatri¹⁸

Abnormalities	Depression and stress	Bipolar disorder	Schizophrenia	Autism
Astrocyte density	↓	↓	↓	–
Microglial activation	↑	↑	↑	↑
Inflammatory mediators	↑ IL-6, IL-8, IL-12, IFN- γ , IL-1 β and TNF- α	↑ IL-1 β and IL-1 receptor	↑ IL-1 β , IL-6, and TGF- β	↑ IL-1 β
Microglial stimulators	↑ Iba1	↑ [¹¹ C]-(R)-PK11195, iNOS and c-fos	↑ iNOS and DAMPs	–



Gambar 3. Hipotesis aktivasi mikroglial dalam patofisiologi skizofrenia.¹⁸

2.3. Peran Sitokin Pada Skizofrenia

Komponen seluler imunitas termasuk neutrofil, basofil dan eosinofil, monosit dan makrofag, sel dendritik dan sel pembunuh alami (NK), yang mengenali dan meningkatkan pertahanan melawan patogen tetapi kurang beradaptasi dibandingkan dengan lainnya. komponen Bawaan humoral terdiri dari protein fase akut seperti protein C-reaktif (CRP), sitokin seperti interleukin-6 (IL-6). Namun, sitokin sering memiliki efek pleotropik, seperti,

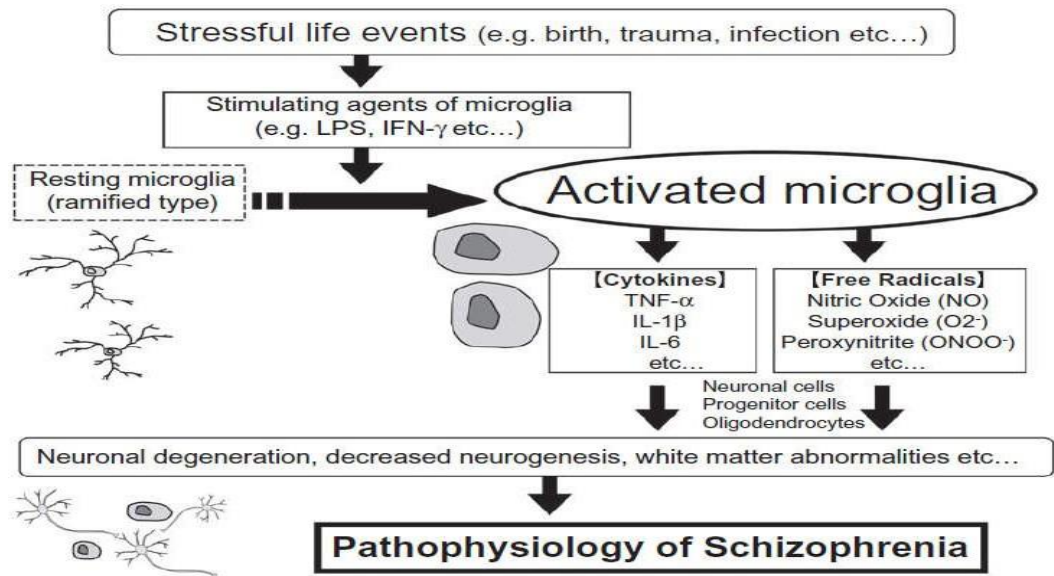
IL-6 memiliki sifat pro dan anti inflamasi. Mayoritas pasien ini memiliki diagnosis skizofrenia atau gangguan skizofreniform (81%). Sangat penting efek IL-1 β , IL-6, sIL2r dan TNF α , menunjukkan peningkatan sitokin ini pada pasien psikosis episode pertama /*First Episode Psychosis* (FEP), dibandingkan dengan kontrol, tidak terkait dengan obat antipsikotik. Sitokin ini memainkan peran kunci mengatur respons imun bawaan; IL-1 β dan TNF- α bertanggung jawab untuk merangsang produksi IL-6, sedangkan IL-6 memberi sinyal hepatosit untuk menghasilkan fase akut protein seperti CRP. Menilai 40 studi, mereka menemukan IL-1 β , IL-6 dan TGF- β meningkat pada fase akut penyakit dan berkurang dengan pengobatan yang berhasil. IL-6 berkorelasi dengan tingkat total psikopatologi di dua dari lima studi TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 adalah sitokin proinflamasi multifungsi yang disekresikan terutama melalui monosit dan makrofag. Ketiga sitokin ini memainkan peran kunci dalam memoderasi peristiwa yang terlibat dalam imunitas dan inflamasi. Peran kunci dari TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 dalam mengatur transmisi rangsangan metabolisme sel neuron dan neurotransmitter menjadikannya kandidat primer untuk patogenesis skizofrenia. Peningkatan kadar IL-6 dan IFN- γ dikaitkan dengan resistensi pengobatan (tidak mencapai kriteria remisi).¹³

Skizofrenia dan orang yang mengalami gejala singkat atau ringan (secara klasik digambarkan sebagai tahap prodromal) adalah dianggap berisiko tinggi klinis/*Clinical High Risk* (CHR) untuk penyakit tersebut. Pada kerabat yang berisiko, telah dilaporkan tingkat reseptor IL-2 terlarut dalam

serum lebih tinggi, IL-10 dan IFN- γ lebih rendah. Untuk FEP, peningkatan yang signifikan pada serum IL - 1 β , sIL - 2r, IL-6, IL-12, TNF- α , TGF - β , dan IFN- γ , bersama dengan penurunan IL-10 pada relaps akut. Di dalam meta-analisis, IL-1 β , IL-6, dan TGF- β bisa menjadi penanda, mengingat levelnya yang naik dalam episode akut diikuti dengan normalisasi di bawah pengobatan antipsikotik, sementara IL-12, IFN- γ , TNF- α , dan sIL- 2R diusulkan untuk menjadi "penanda sifat", karena levelnya dipertahankan setelah perawatan.¹³

Mengenai nilai biomarker dari sitokin memainkan peran pleiotropik, dari pensinyalan imunitas untuk mengatur neurogenesis awal, pematangan dan neuroplastisitas. Peningkatan IL - 6 telah terlibat dalam penurunan neurogenesis hipokampus, sebagaimana peningkatan IL-6 dan IL-8 dalam pengurangan volume otak pada skizofrenia. IL-6 meningkat pada anak-anak dan individu yang berisiko premorbid adalah kemudian dikaitkan dengan skizofrenia di kehidupan dewasa.¹³

Tingkat IL-6 dan TNF- α dianalisis di sebagian besar penelitian (masing-masing 97 dan 156 total studi). Diusulkan agar sitokin ini bisa menjadi penanda inflamasi yang bergantung pada keadaan, sembuh dengan pengurangan gejala. Kadar IL-6 dan TNF- α juga berhubungan dengan penganiayaan masa kanak-kanak, jadi sitokin ini juga bisa menjadi penanda sifat psikosis.¹³



Gambar 4. Hipotesis interaksi neuro-mikroglia sebagai patofosiologi Skizofrenia¹³

2.4. Interleukin – 6 dan Skizofrenia

Interleukin 6 (IL-6), diproduksi secara cepat dan sementara sebagai respons terhadap infeksi dan cedera jaringan, berkontribusi pada pertahanan tubuh melalui stimulasi respons fase akut, hematopoiesis, dan reaksi imun. Meskipun ekspresinya dikontrol secara ketat oleh mekanisme transkripsi dan post transkripsi, sintesis IL-6 yang tidak teratur memainkan efek patologis pada inflamasi kronis dan autoimunitas.¹⁹

Interleukin-6 (IL-6) dalam kondisi sehat, kadarnya kurang dari 4 pg/ml, tetapi bila terjadi stres seperti infeksi atau cedera jaringan, IL-6 segera diproduksi oleh monosit dan makrofag oleh stimulasi pengenalan pola reseptor dengan pola molekuler terkait patogen atau terkait kerusakan pola molekuler dan kadar IL-6 serum meningkat menjadi beberapa puluh hingga ratusan pg/ml, tergantung pada infeksi atau cedera. IL-6 mengikat IL-6 spesifik reseptor (IL-6R). IL-6 kemudian mengaktifkan hepatosit, sel imun

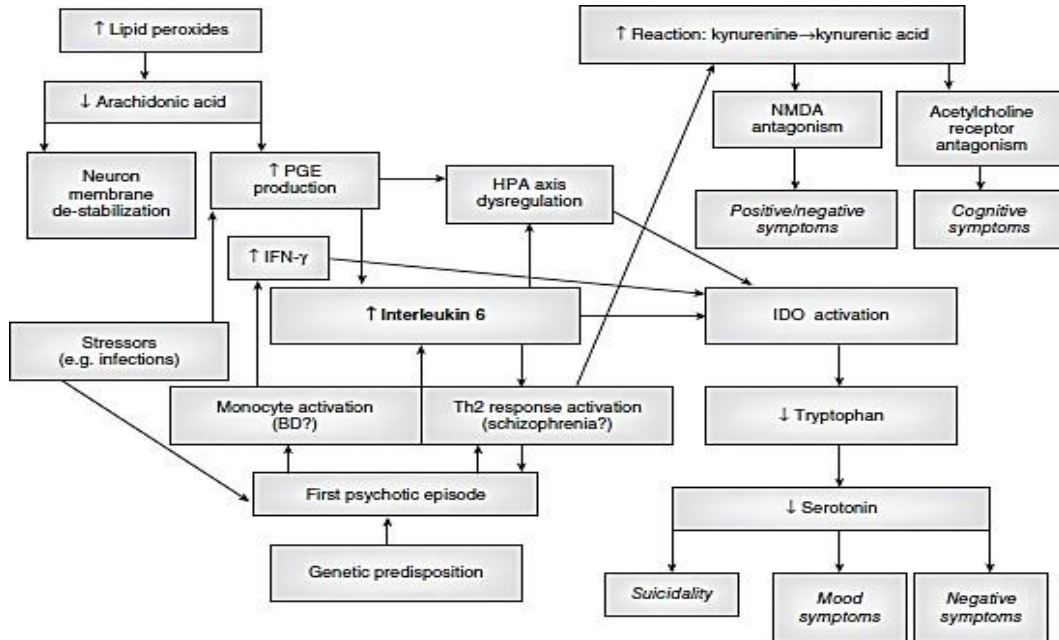
yang kompeten, dan sel hematologi, untuk menghasilkan respons fase akut, imunitas, dan hematologis. Tanggapan ini penting untuk eliminasi agen infeksi dan penyembuhan jaringan, sehingga IL-6 menjadi sitokin utama berkontribusi untuk pertahanan *host*.¹⁹

Perbandingan kadar sitokin pada bipolar pasien euthymic dan skizofrenia versus sehat kontrol menunjukkan peningkatan IL-6 pada skizofrenia dibandingkan dengan Bipolar dan kontrol yang sehat, dan di studi yang sama, IL-10 meningkat pada kedua penderita skizofrenia dan pasien bipolar versus kontrol. Di sisi lain, pasien manik menunjukkan profil imunologi yang mirip dengan pasien skizofrenia versus kontrol, di mana IL-6 lebih spesifik untuk skizofrenia dan IL-6 dan IL-2R untuk mania. Penelitian lainnya pada 60 pasien skizofrenia rawat jalan yang mendapat terapi clozapine dibandingkan dengan kontrol normal adanya peningkatan kadar IL-6 plasma yang tinggi signifikan pada skizofrenia.²⁰

Aktivasi Indoleamine-pyrrole 2,3-dioxygenase sekunder pada keadaan proinflamasi terlibat dalam patogenesis gejala negatif skizofrenia dengan dua mekanisme: penurunan serotonin dan produksi kynurenic acid. Untuk mendukung pandangan ini, beberapa penelitian melaporkan hubungan antara peradangan perifer atau sentral dan tingkat keparahan gejala negatif. Diamati konsentrasi IL-6 dan IL-8 plasma dilaporkan berkorelasi positif dengan tingkat keparahan gejala negatif. Selanjutnya CRP meningkat ditemukan pada pasien dengan predominan gejala negatif. Begitu pula dengan gejala kognitif skizofrenia akan menjadi hasil dari efek

asam kynurenic.²⁰

Studi pada tikus telah menunjukkan bagaimana sitokin perifer, seperti interleukin 6, dapat mempengaruhi otak. Dalam jalur saraf, bersirkulasi interleukin 6 mengikat reseptor di saraf vagus, dan sinyal mencapai inti otak hipotalamus melalui batang otak oleh retrograde transportasi aksonal. Setelah berada di dalam SSP, sinyal sitokin diperkuat, mengaktifkan mikroglia, mengarah ke sekresi sitokin pro inflamasi, kemokin, dan protease di dalam otak. Ini mengaktifkanIDO1, enzim yang bermetabolisme triptofan di sepanjang jalur kynurenine, menuju ke peningkatan konsentrasi asam kynurenic dan metabolit asam kuinolonat, keduanya terlibat di dalam misi trans neuro glutamatergic.²⁰



Gambar 5 Interleukin-6: Penanda biologis umum dari skizofrenia dan gangguan bipolar BD, gangguan bipolar; HPA, hipotalamus - sumbu hipofisis; IDO, indoleamine-pyrrole 2,3- dioxygenase; IFN, interferon; NMDA, reseptor N-metil-D-aspartat; PGE, prostaglandin E.²¹

Tinjauan tersebut menemukan bahwa perubahan sitokin berbeda di berbagai kondisi klinis. TNF- α , IL-1 β dan IL-6 meningkat pada psikosis episode pertama dan relaps akut, dan dinormalisasi dengan pengobatan antipsikotik menurun secara nyata setelah 3 bulan pengobatan antipsikotik dan adjuvan minosiklin. Peningkatan kadar penanda inflamasi, khususnya IL-6 dan IFN- γ , terkait dengan respons pengobatan yang buruk pada pasien. Sementara peningkatan inflamasi pada psikosis episode pertama (FEP) pada penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa inflamasi yang lebih tinggi (tingkat IL-2 dan IL-6 yang tinggi) dikaitkan dengan hasil klinis yang lebih buruk. Penelitian terbaru juga menunjukkan peran inflamasi dalam patogenesis gangguan psikotik. Individu yang menderita psikosis menunjukkan peningkatan kadar sitokin dalam darah tepi dan cairan serebrospinal dan keduanya saat onset penyakit dan tahap selanjutnya dari gangguan tersebut.²¹

2.5. Kadar Sitokin dan PANSS

Peningkatan kadar IL-6, IL-33, sIL-2R, IL-17, dan TGF- β berkorelasi positif dengan PANSS (skala sindrom positif dan negatif) sub-skor psikopatologi umum. PANSS adalah alat yang banyak digunakan untuk menentukan tingkat keparahan gejala psikotik. Ini adalah wawancara klinis yang menilai keparahan gejala positif, gejala negatif, dan umum psikopatologi pada pasien skizofrenia melalui 30 item. Skor lebih tinggi menunjukkan kondisi yang lebih parah. Total PANSS skor berkorelasi positif

dengan tingkat IL-6, sIL-2R, IL-1 β , IFN-g, IL-13, TGF- β 1 dan IL-17. Menariknya, tingkat IL-6 dan IL-17 berkorelasi dengan skor total pada pasien kronis dan FEDN, sedangkan tingkat IFN- γ berkorelasi dengan skor total hanya pada pasien FEDN.¹² Secara khusus, gejala negatif skizofrenia (seperti afek datar dan kemauan rendah) berkorelasi dengan peningkatan serum IL-4 dan penurunan kadar IL-10, sementara keduanya positif (delusi dan halusinasi) dan gejala negatif berkorelasi dengan peningkatan IL-1, IL-6, dan TNF- α .²²

2.6. Risperidon

Obat antipsikotik merupakan terapi pilihan pertama untuk menangani pasien skizofrenia dengan tahapan gejala yang berbeda. Obat antipsikotik terdiri dari dua jenis, yaitu antipsikotik generasi pertama (AGP/tipik) dan antipsikotik generasi kedua (AGK/ atipik) dengan *level of evidence A* dan *recommendation grade 1*. Risperidon mempunyai mekanisme kerja melalui interaksi antara serotonin dan dopamin pada ke-4 jalur dopamin di otak. Hal ini yang menyebabkan efek samping *Ekstrapiramidal sindrom* (EPS) lebih rendah sangat efektif untuk mengatasi simptom negatif. Perbedaan antara antipsikotik tipik dengan antipsikotik atipik adalah bahwa antipsikotik tipik hanya memblok reseptor D2 sedangkan antipsikotik atipik memblok secara bersamaan reseptor serotonin (5HT2A) dan reseptor Dopamin (D2)²³

Kerja obat antipsikotik tipik pada Dopamin *Pathways*.²⁴

a. Mesokortikal Pathways

- Antagonis 5HT2A tidak hanya akan menyebabkan berkurangnya blokade terhadap antagonis D2 tetapi juga menyebabkan terjadinya aktivitas dopamin *pathways* sehingga terjadi keseimbangan antara serotonin dan dopamin. Hal ini berbeda dengan di jalur nigrostriatal.
- Di serebral korteks tidak seperti di nigrostriatal *pathways* reseptor D2 yang lebih menonjol, pada korteks reseptor 5HT2A jumlahnya lebih banyak dari reseptor D2. Mesokortikal dopamin *pathways*, antipsikotik atipik lebih berpengaruh banyak dalam memblok reseptor 5HT2A dengan demikian meningkatkan pelepasan dopamin dan dopamin yang dilepas menang daripada yang dihambat di jalur mesokortikal. Hal ini menyebabkan berkurangnya gejala dari simptom negatif (karena simptom negatif secara teoritis disebabkan kurang atau tidak adanya dopamin di jalur mesokortikal) maka tidak terjadi lagi penurunan dopamin di jalur mesokortikal dan simptom negatif yang ada diperbaiki.
- Antipsikotik atipik dapat memperbaiki simptom negatif jauh lebih baik dibandingkan antipsikotik tipik karena di jalur mesokortikal reseptor 5HT2A jumlahnya lebih banyak daripada reseptor D2, dan antipsikotik atipik lebih banyak berikatan dan memblok reseptor D2 akibatnya dopamin yang dilepas jumlahnya lebih banyak, karena itu defisit dopamin di jalur mesokortikal berkurang sehingga menyebabkan perbaikan gejala negatif skizofrenia

b. Mesolimbik *Pathways*

- Antipsikotik atipik di jalur mesolimbik, antagonis 5HT2A gagal untuk mengalahkan antagonis D2 di jalur tersebut.
- Jadi antagonis 5HT2A tidak dapat mempengaruhi blokade reseptor D2 di mesolimbik, sehingga blokade reseptor D2 menang. Hal inilah yang menyebabkan antipsikotik atipik dapat memperbaiki *symptom* positif skizofrenia.
- Pada keadaan normal serotonin akan menghambat pelepasan dopamin.

c. Tuberoinfundibular *Pathways*

- Antipsikotik atipik di jalur tuberoinfundibular, antagonis reseptor 5HT2A dapat mengalahkan antagonis reseptor D2.
- Hubungan antara neurotransmitter serotonin dan dopamin sifatnya antagonis dan resiprokal dalam kontrol sekresi prolaktin dari hipofise.
- Dopamin akan menghambat pelepasan prolaktin, sedangkan serotonin meningkatkan pelepasan prolaktin.
- Pemberian antipsikotik atipik dalam dosis terapi akan menghambat reseptor 5HT2A sehingga menyebabkan pelepasan dopamin meningkat. Ini mengakibatkan pelepasan prolaktin menurun sehingga tidak terjadi hiperprolaktinemia.

Beberapa mekanisme dimana risperidon dapat menurunkan tingkat IL-6. Bukti yang dikumpulkan telah menunjukkan bahwa astrosit dapat

menguatkan respon inflamasi di sistem saraf pusat, sebuah fenomena yang terkait erat dengan neurobiologi dan perkembangan gangguan neuropsikiatri. Risperidon memiliki anti- inflamasi pada astroglia C6, menurunkan pelepasan IL-6. Selain itu, risperidon menghambat sekresi S100B yang diinduksi IL-6, mengurangi laju sekresi di bawah level yang rendah. Jadi, pengobatan risperidon dapat memodulasi ekspresi gen selama pengobatan skizofrenia. Dalam beberapa tahun terakhir, para ilmuwan telah menemukan dalam studi biokimia dari sistem saraf pusat bahwa IL-6 diproduksi oleh neuron, astrosit dan mikroglia dan bertindak sebagai faktor neurotropik dalam sistem saraf pusat. Namun, studi terbaru menunjukkan bahwa risperidon dapat melemahkan aktivasi mikroglia di otak, yang dapat mengurangi tingkat IL-6, dan menyatakan bahwa risperidon dapat berkontribusi pada perbaikan penyakit otak.²⁴

Studi meta-analisis menemukan penurunan kadar IL-6 setelah pengobatan risperidon jangka pendek menunjukkan adanya penurunan yang signifikan setelah pemberian 4 pekan antipsikotik. Peneliti lain telah melaporkan hal serupa yang ditemukan; misalnya, 1 studi mengamati penurunan kadar IL-6 dalam 9 hari pengobatan antipsikotik, dan dalam 8 pekan, tidak ada gejala yang signifikan, tidak ada perbedaan antara pasien dan subjek kontrol. Secara keseluruhan, ini menunjukkan bahwa kadar IL-6 dapat dinormalisasi sampai batas tertentu segera setelah pengobatan risperidon.²⁴

2.7. Mengkudu (*Morinda Citrifolia* L)

2.7.1. Klasifikasi Mengkudu

Menurut Cronquist mengkudu mempunyai klasifikasi sebagai berikut:²⁵

Divisio	: Magnoliopyta
Classis	: Magnoliopsida
Ordo	: Rubiales
Genus	: <i>Morinda</i>
Spesies	: <i>Morinda Citrifolia</i>

2.7.2. Morfologi Umum Tanaman Mengkudu

Indonesia dikenal sebagai sumber bahan baku obat herbal. Pemanfaatan tanaman sebagai bahan pengobatan telah digunakan ribuan tahun yang lalu, namun penggunaannya belum dapat didokumentasikan dengan baik. Salah satu tumbuhan obat yang sering dikonsumsi oleh masyarakat ialah Mengkudu. (*Morinda citrifolia*). Mengkudu merupakan tanaman yang banyak digunakan oleh masyarakat sebagai obat tradisional untuk berbagai macam penyakit. Untuk cara mengolah buah mengkudu yang paling banyak dilakukan oleh masyarakat adalah merebus atau menjadikannya jus. Hasil dari rebusan mengkudu ini bisa dicampurkan dengan madu murni ditambahkan jus apel atau jus jeruk dan dikonsumsi selagi hangat.. Beberapa penelitian melaporkan tentang khasiat mengkudu antara lain

sebagai efek kemoterapi, anti depresan, aktivitas hepatoprotektif, antioksidan, antidiplipidemia,, antimikroba, efek immunomodulator Aktivitas tersebut diperkirakan salah satunya karena adanya aktivitas antioksidan dalam mengkudu dengan kandungan flavonoid dan senyawa fenolik.²⁵

Tanaman mengkudu dapat tumbuh di tepi pantai dengan ketinggian 1500 dpl baik di tanah yang subur atau marginal. Mengkudu mempunyai penyebaran yang cukup luas di antaranya Pasifik Selatan, India, Afrika, Indonesia, Thailand dan Vietnam. Pohon mengkudu memiliki tinggi antara 4 – 6 m, batang pohon mengkudu bercabang - cabang, berdahan kaku, dan kasar. Ukuran daunnya 15 – 50 x 5 -17 cm yang merupakan daun tunggal berbentuk jorong – langset, tepi daunnya rata, ujung lancip pendek. Pangkal daunnya berbentuk pasak, tulang daunnya menyirip. Warna daunnya hijau mengkilap tidak berbulu.²⁶

Mengkudu mempunyai tipe perbungaan bonggol bulat, berganggang 1 – 4 cm. Bunganya tumbuh di ketiak daun penumpu yang berhadapan dengan daun yang tumbuh normal, berkelamin dua, dan mahkota bunganya berwarna putih, berbentuk jorong panjangnya dapat mencapai 1,5 cm. Buah mengkudu termasuk ke dalam buah batu. Kelopak bunga akan tumbuh menjadi buah yang lonjong sebesar telur ayam bahkan ada yang berdiameter 7,5 – 10 cm. Bentuk buah mengkudu bulat dan permukaan buahnya terbagi dalam sel-sel polygonal (segi banyak) berbintik – bintik dan berkulit. Daging buah tersusun dari buah – buah batu berbentuk

piramid, berwarna cokelat merah. Setelah lunak, daging buah mengkudu banyak mengandung air dan aromanya seperti keju busuk. Bau seperti keju busuk muncul karena adanya pencampuran antara asam kaprik dengan asam kaproat (senyawa lipid atau lemak yang gugusan molekulnya mudah menguap menjadi seperti minyak atsiri) yang berbau tengik dan asam kapirat yang rasanya tidak enak, diduga kedua senyawa ini bersifat aktif sebagai antibiotik.²⁶

Ekstrak mengkudu yang di gunakan dalam penelitian adalah Nonik Sidomuncul merupakan obat herbal ekstrak buah mengkudu (*Morinda Citrifoliae fructus*) yang telah dikemas dalam sediaan kapsul, dengan kandungan *Morinda Citrifoliae* 500 mg.

2.7.3. Kandungan zat kimia(Metabolit sekunder)

Buah mengkudu (*M. citrifolia*) banyak mengandung zat kimia di antaranya *scopoletin glikosida*, *flavonoid* sebagai analgesic, antiradang, antikanker, dan imunosti, *Alizarin*, *Acubin*, *L.Asperuloside*, dan *antrakuinon* sebagai antibakteri memiliki kekuatan dalam melawan bakteri infeksi seperti *Esccherchia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Stapylococcus aureus*, serta dapat mengontrol perkembangan

Pertumbuhan bakteri yang mematikan seperti *Salmonella* dan *Shigella*. Dalam sari buah mengkudu juga terdapat senyawa saponin. Senyawa saponin merupakan suatu molekul yang dapat menarik air (hidrofilik) menyebabkan hancurnya bakteri sehingga dapat bersifat sebagai zat antibakteri serta vitamin C sebagai antioksidan.¹⁰

Sebuah penelitian yang mengidentifikasi Senyawa Aktif Ekstrak Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) yang didapatkan dari BALITRO, etanol 96%, aquades, n- heksan, etil asetat, media Blood Agar Plate (BAP), media Nutrient Broth (NB), biakan bakteri *S. mutans*, dan kertas saring. Hasil organoleptik menunjukkan bahwa sifat dari ekstrak etanol buah mengkudu memiliki bentuk ekstrak kental, warna kuning kecoklatan, rasanya pahit dan berbau khas buah mengkudu. Ekstrak etanol buah mengkudu mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, steroid dan fenol.²⁷ Flavonoid merupakan bioaktif polifenol yang memiliki berat molekul rendah yang berperan penting dalam fotosintesis sel. Flavonoid mempunyai aktifitas biologis seperti antiinflamasi, antibakteri, pengobatan penyakit neurodegenerative dan vasodilator. Senyawa flavonoid yang terkandung dalam buah mengkudu yaitu, kaempferol, narsisoid, nikotiflorosid, quersetin, dan rutin.²⁵

Tabel 2. Senyawa Fitokimia ekstrak etanol buah mengkudu²⁷

Senyawa	Hasil
Alkaloid	+
Flavonoid	+
Saponin	+
Tannin	+
Steroid	+
Triterpenoid	-
Fenol	+

2.7.4. Efek *Morinda Citrifolia L* Terhadap penurunan sitokin

Aktivitas sejumlah enzim pengatur (misalnya, protein tirosin kinase, protein kinase C, fosfodiesterase, fosfolipase A2, lipoksigenase, dan siklooksigenase) sangat penting untuk peradangan dan respons imun. Enzim ini merupakan pusat aktivasi sel endotel dan banyak sel khusus lainnya yang terlibat dalam peradangan, dan penting bahwa dalam banyak kasus tindakan anti-inflamasi flavonoid dapat dikaitkan dengan penghambatan enzim ini. Cyclooxygenase (COX) adalah enzim yang berperan penting sebagai mediator inflamasi dan terlibat dalam pelepasan asam arakidonat, yang merupakan prekursor untuk biosintesis eikosanoid seperti prostaglandin dan prostasiklin.²⁸

Pelepasan asam arakidonat dapat dianggap sebagai titik awal untuk respon inflamasi umum. Prostaglandin dan biosintesis nitrit oksida terlibat dalam peradangan, dan isoform dari inducible nitrit oksida sintase (iNOS) dan siklooksigenase (COX-2) bertanggung jawab untuk produksi sejumlah besar mediator ini. Fosfodiesterase dan kinase fosforilasi juga memainkan peran penting dalam peradangan. Fosfodiesterases terlibat dalam aktivasi sel melalui pengaruhnya pada level 3', 5'-cyclic monophosphate (cAMP) intraseluler, dan memainkan peran penting dalam mengendalikan fungsi trombosit dan ekspresi sitokin pro-inflamasi. Aktivasi sel selama peradangan juga melibatkan berbagai kinase (misalnya protein tirosin kinase, protein kinase C, dan fosfatidilinositol kinase) yang bertanggung jawab untuk transduksi sinyal. *melalui* fosforilasi protein dan lipid. Sejumlah

flavonoid dilaporkan memiliki aktivitas antiinflamasi *in vitro* dan *hidup*. Meskipun tidak sepenuhnya dipahami, beberapa mekanisme aksi diusulkan untuk dijelaskan untuk antiinflamasi. Mekanisme penting untuk aktivitas antiinflamasi adalah penghambatan enzim penghasil eikosanoid termasuk fosfolipase A2, siklooksigenase dan lipoksigenase, sehingga mengurangi konsentrasi prostanoid dan leukotrien. Mekanisme lain termasuk penghambatan pelepasan histamin, fosfodiesterase, protein kinase dan aktivasi transkriptase. Karena aksi mekanisme yang unik dan signifikan aktivitas, flavonoid dianggap kandidat yang cukup relevan untuk obat anti-inflamasi baru. Ada semakin banyak bukti yang menunjukkan bahwa proses inflamasi berkontribusi pada kejadian yang mengarah pada kerusakan saraf progresif yang diamati pada gangguan neurodegeneratif seperti penyakit Parkinson dan penyakit Alzheimer. Oleh karena itu, rejimen pengobatan yang ditujukan untuk memodulasi proses peradangan saraf dapat bertindak untuk memperlambat perkembangan gangguan otak yang merusak ini. Tindakan biologis yang diekspresikan oleh flavonoid mencerminkan beragam mode tindakan mereka dalam peradangan. Tindakan penghambatan pada sel inflamasi, terutama sel mast, tampaknya melampaui senyawa lain yang tersedia secara klinis. Fakta bahwa flavonoid mampu memodulasi aktivitas berbagai mediator peradangan menunjukkan potensinya dalam mempengaruhi peradangan dan harus memungkinkan pengembangan agen antiinflamasi farmakologis baru yang dapat memberikan wawasan baru ke dalam pengaturan proses inflamasi.²⁸

Efek anti inflamasi pada buah mengkudu dilihat dari kadar prostaglandin E2 dan nitrit oksida yang diproduksi oleh makrofag. Mengkudu mampu memberikan efek anti inflamasi dengan cara menghambat enzim COX 1 dan COX 2, prostaglandin E2, serta menurunkan produksi nitrit oksida.²⁸

2.7.5. Efek samping M. Citrifolia

Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) mengandung beberapa zat aktif utama. Bahan aktif diantaranya adalah scopoletin, octoanoic acid, kalium, vitamin C, alkaloid, antrakuinon, b- sitosterol, karoten, vitamin A, glikosida flavon, linoleat acid, alizarin, amino acid, acubin, L-asperuloside, kaproat acid, kaprilat acid, ursolat acid, rutin, pro-xeronin dan terpenoid. Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) diketahui memiliki banyak manfaat untuk kesehatan manusia. Efek buah mengkudu diantaranya sebagai antitrombolitik, antioksidan, analgesik, antiinflamasi dan aktifitas xanthine oxidase inhibitor. Mengkudu juga dapat menurunkan tekanan darah dan vasodilatasi pembuluh darah kandungan bahan aktif scopoletin dalam mengkudu memiliki fungsi untuk menormalkan tekanan darah dengan adanya efek spasmolitik. Efek spasmolitik ditandai dengan terjadi pelebaran pembuluh darah (vasodilatasi) akibat relaksasi otot polos, efek tersebut serupa dengan cara kerja obat antihipertensi. Efek sebagai antihipotensi ditunjukkan dengan menghambat inducible nitric oxide synthase (iNOS), yang akan menghambat pembentukan nitric oxide (NO) karena NO memiliki efek

vasodilatasi. Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) aman untuk dikonsumsi karena dikategorikan dalam zat yang tidak toksik.²⁹

Karbon tetraklorida (CCl₄) merupakan polutan yang umum terdapat di lingkungan dan bersifat karsinogenik. Toksik dari senyawa (CCl₄) memiliki organ target, yaitu hepar. Pada beberapa kasus hepatitis pada orang yang meminum jus mengkudu telah dilaporkan, meskipun tidak ada hubungan sebab akibat yang dapat dipastikan dengan penggunaan ekstrak mengkudu. Antioksidan dan antiinflamasi memiliki peranan yang penting dalam melindungi hepar dengan cara menangkap superoxide anion radicals (SAR) dan neutralizing lipid peroxides (LPO). Cara tersebut berperan dalam hal menekan proses inflamasi. Mengkudu telah terbukti memiliki efek sebagai liver protective tanpa efek samping yang panjang karena mengkudu berperan sebagai antioksidan dan antiinflamasi yang kuat. Dari penelitian yang dilakukan Sousa, mengonsumsi buah mengkudu selama 9 hari tidak terbukti dapat merubah fungsi organ hepar dan ginjal serta tidak mempengaruhi biochemical marker hepar dan ginjal. Konsumsi mengkudu dapat meningkatkan populasi leukosit.²⁹

Pengembangan sediaan fitofarmaka yang berasal dari bahan alam, khususnya tanaman telah banyak dilakukan. Pemakaian luas sediaan fitofarmaka tidak menutup kemungkinan akan penggunaannya oleh wanita hamil. Oleh karenanya perlu dilakukan uji efek teratogenik yang akan memeriksa kemungkinan kelainan morfologik pada fetus. Pada penelitian ini dilakukan uji efek teratogenik ekstrak buah mengkudu (*Morinda*

citrifolia), salah satu tanaman yang banyak digunakan oleh masyarakat dan berasal dari suatu sediaan kapsul ekstrak buah mengkudu pada tikus Wistar. Suspensi ekstrak pada dosis 27, 500, dan 1000 mg/kg bobot badan diberikan secara oral pada hari ke 8,9 dan 10 kehamilan. Pada hari ke-19 kehamilan, tikus dibedah untuk pengambilan fetus. Pemeriksaan terhadap jaringan lunak maupun kerangka fetus tidak menunjukkan adanya kelainan morfologik akibat pemberian ekstrak buah mengkudu. Hasil ini mengindikasikan bahwa ekstrak buah mengkudu aman untuk digunakan oleh wanita hamil.²⁷

2.8. *The Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS)*

Instrumen PANSS digunakan untuk mengukur gejala positif dan negatif pada penderita skizofrenia. Instrumen ini memiliki beberapa kelebihan antara lain metode operasionalnya lebih jelas, penilaian gejala lebih menyeluruh, penentuan skornya lebih terstandarisasi serta sudah divalidasi di Indonesia.²⁴

Skala terdiri dari 7 angka untuk menilai 30 butir gejala dengan derajat beratnya masing-masing. Skala penilaian diberikan defenisi yang jelas dan terperinci.

Skala 1 = tidak ada gejala;

Skala 2 = gejala minimal;

Skala 3 = gejala ringan;

Skala 4 = gejala sedang;

- Skala 5 = gejala agak berat;
Skala 6 = gejala berat;
Skala 7 = gejala sangat berat.

PANSS terdiri dari skala positif, skala negatif, dan skala psikopatologi umum.

- Skala positif: Waham, kekacauan proses pikir, halusinasi, perilaku gaduh gelisah, waham kebesaran, kecurigaan atau kejaran, dan permusuhan.
- Skala negatif: Afek tumpul, penarikan emosional, kemiskinan *rapport*, kesulitan dalam pemikiran abstrak, kurangnya spontanitas, dan arus percakapan dan pemikiran stereotipik.
- Skala psikopatologi Umum: Kekhawatiran somatik, ansietas, rasa bersalah, ketegangan, mannerism dan sikap tubuh, depresi, retardasi motorik, ketidak kooperatifan, isi pikiran yang tidak biasa, disorientasi, perhatian buruk, kurangnya daya nilai dan tilikan, gangguan dorongan kehendak, pengendalian impuls yang buruk, preokupasi dan penghindaran sosial secara aktif.²⁴

Skor untuk gejala positif, negatif dan psikopatologis umum diperoleh dengan penjumlahan dari tingkatan *point* dari masing-masing kriteria. Pada gejala positif dan negatif penilaian antara 7 sampai 49, sedangkan penilaian pada psikopatologi umum antara 16–112.

Untuk menentukan adanya perbaikan klinis atau keberhasilan suatu terapi dapat diukur saat sebelum terapi dan sesudah terapi. Presentase

perubahan total skor PANSS yang mengindikasikan adanya perbaikan klinis adalah sebagai berikut :

- a. Perbaikan minimal : penurunan skor \pm 19-28%,
- b. Perbaikan sedang : penurunan skor + 29- 40%,
- c. Perbaikan banyak : penurunan skor \pm 40-53%,
- d. Perbaikan sangat banyak : penurunan skor \pm 53-71%.

Selain itu, penilaian perbaikan klinis atau keberhasilan terapi dapat pula dilihat dari penurunan kriteria sakit berdasarkan skor total PANSS.³⁰

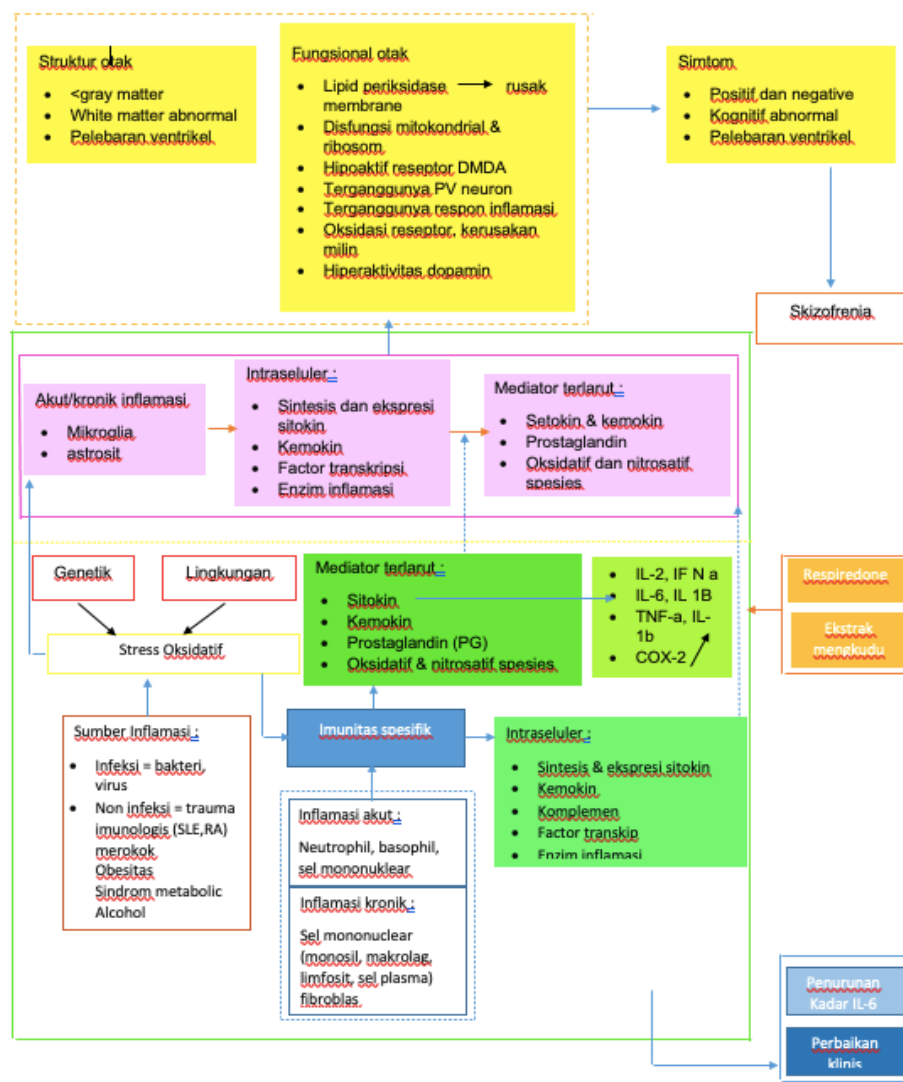
Ketika peneliti menghitung persentase pengurangan skor PANSS dari baseline, maka harus ingat untuk mengurangkan skor minimal 30 untuk PANSS terlebih dahulu. Karena PANSS dinilai dalam skala 1-7, skor minimalnya (tanpa gejala) masing – masing adalah 30, bukan 0. Jika skor minimal tidak dikurangi, maka persentase penurunan skor akan salah. Misalnya, pengurangan skor PANSS dari 120 menjadi 60 bukanlah pengurangan 50% melainkan pengurangan 67% (yaitu, $120-30 = 90$ dan $60-3 = 30$, jadi perubahan dari 90 menjadi 30 adalah 67% pengurangan). Jika hasil dihitung tanpa mengurangkan skor minimum, efek obat akan di kesampingkan.³¹

BAB III

KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP

3.1. Kerangka Teori

Berdasarkan teori yang telah dipaparkan dan ditelaah dari berbagai sumber, maka kerangka teori yang berhubungan dengan penelitian ini dapat dijabarkan pada skema



3.2. Kerangka Konsep

Berdasarkan kerangka teori yang dikemukakan di atas, maka disusunlah pola variabel sebagai berikut :

