

TESIS

**PENGARUH ADJUVANT OMEGA-3 TERHADAP PERBAIKAN KOGNITIF
DAN KADAR *GLIAL CELL LINE DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR*
(*GDNF*) PADA PASIEN SKIZOFRENIA
YANG MENDAPAT TERAPI RISPERIDON**

Disusun dan Diajukan oleh :

Andi Nurul Nadya, dr

C065201005



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

2024

**PENGARUH ADJUVANT OMEGA-3 TERHADAP PERBAIKAN KOGNITIF
DAN KADAR *GLIAL CELL LINE DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR*
(*GDNF*) PADA PASIEN SKIZOFRENIA
YANG MENDAPAT TERAPI RISPERIDON**

KARYA AKHIR

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis

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

Disusun dan Diajukan oleh

ANDI NURUL NADYA

Kepada

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

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

MAKASSAR

2024

LEMBAR PENGESAHAN

**PENGARUH ADJUVANT OMEGA-3 TERHADAP PERBAIKAN KOGNITIF DAN
KADAR GLIAL CELL LINE DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR (GDNF)
PADA PASIEN SKIZOFRENIA YANG MENDAPAT TERAPI RISPERIDON**

**The Effect Of Adjuvant Omega-3 On Improving Cognitive Function And
Levels Of Glial Cell Line Deriyed Neurotrophic Factor (GDNF) In
Schizophrenia Patients Receiving Risperidone Therapy**

Disusun dan Diajukan oleh:

ANDI NURUL NADYA

C065201005

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 15 Desember 2023

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama

Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ
NIP 19670616 199503 1001

Pembimbing Pendamping

dr. Kristian Liaury, Ph.D, Sp.KJ
NIDK 8958020021

Kepala Program Studi

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

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. H. (Amin) Rasyid, M.Kes, SpPD, KGH, SpGK, FINASIM
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : dr. Andi Nurul Nadya

NIM : C065201005

Program Studi : Spesialis Kedokteran Jiwa

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis yang saya susun yang berjudul ***“Pengaruh Adjuvant Omega-3 Terhadap Perbaikan Kognitif Dan Kadar Glial Cell Line Derived Neurotrophic Factor (GDNF) Pada Pasien Skizofrenia Yang Mendapat 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, 15 Desember 2023

Yang menyatakan,



dr. Andi Nurul Nadya

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kita panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Kuasa, karena atas berkat dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “***Pengaruh Adjuvant Omega-3 Terhadap Perbaikan Kognitif Dan Kadar Glial Cell Line Derived Neurotrophic Factor (GDNF) Pada Pasien Skizofrenia Yang Mendapat Terapi 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 selamamengikuti program pendidikan.
4. Ketua Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan sekaligus sebagai pembimbing utama tesis ini **Dr. dr. Sonny T Lisal, Sp.KJ** dan Sekretaris Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin **dr. A. Suheyra Syauki, M.Kes, Sp.KJ** atas arahan dan bimbingannya selama proses pendidikan.
5. Ketua Program Studi Spesialis Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, **Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ** dan sekaligus sebagai pembimbing utama tesis ini atas 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** atas arahan dan bimbingannya selama proses pendidikan
7. **dr. Kristian Liaury,Ph.D, Sp.KJ**, sebagai pembimbing anggota serta penguji tesis ini **dr. Indrawaty Suhuyanli, M. Kes, Sp KJ(K)** dan **dr. Abdul Muis, Sp.S (K)** yang banyak memberikan masukan, arahan dan bimbingannya, dan **Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS** 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. Guru besar di Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa, **Prof. dr. A. Jayalangkara Tanra, Ph.D, Sp.KJ(K)**, almarhumah **Prof. dr. Nur Aeni MA Fattah, Sp.KJ (K)**, almarhum **Dr. dr. H. M. Faisal Idrus, 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. Penasehat Akademik penulis **dr. Irma Santy, Sp.KJ**, 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 Almarhum ayahanda **Drs. Andi Muh. Natsir P** dan ibunda **Dra. Nurhayati Sapiding** atas kasih sayang, nasihat, dukungan, dan terutama doa tak kenal lelah yang senantiasa diberikan sehingga bisa melewati masa pendidikan ini. Kepada suami tercinta **Fauzi Umar, ST** atas kasih sayang, pendampingan, doa dan motivasi yang diberikan. Kepada anak terkasih **Falisha Asmya Safwa** yang selalu menjadi penyemangat penulis. Kepada Almarhum mertua ayahanda **Umar Yusuf** dan ibunda **Rugayya Maricar** yang senantiasa memberikan dukungan dan doa selama penulis menjalani pendidikan.

11. Teman-teman seangkatan, **dr. Seventin, dr. Arman, dr. A. Sarah Amirah, dr. Uditia Alham Sakti, dan dr. Muh. Wirasto** 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, 15 Desember 2023

Dr. Andi Nurul Nadya

ABSTRAK

Andi Nurul Nadya Pengaruh Adjuvant Omega-3 Terhadap Perbaikan Kognitif dan Kadar *Glial Cell Line Derived Neurotrophic Factor* (GDNF) Pada Pasien Skizofrenia yang Mendapat Terapi Risperidon.

(dibimbing oleh Saidah Syamsuddin, Kristian Liaury, Burhanuddin Bahar)

Latar Belakang Skizofrenia adalah gangguan dengan manifestasi psikotik yang parah dan persisten disertai dengan disfungsi kognitif. Pengobatan dengan APG-2 hanya memberikan manfaat minimal untuk gangguan kognitif pasien skizofrenia. Upaya saat ini sedang diperluas untuk menemukan penanganan baru yang dapat berfungsi sebagai "pengobatan bersama" untuk memperbaiki neurokognisi dari aspek neurobiologi dan neuroplastisitas. Pada beberapa penelitian didapatkan pemberian asam lemak omega 3 dapat memperbaiki gejala fungsi kognitif pada pasien skizofrenia

Tujuan: Mengetahui pengaruh pemberian terapi adjuvan omega-3 terhadap perbaikan fungsi kognitif dan kadar GDNF pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi risperidone.

Metode : Penelitian analisis eksperimental dengan mengukur pra dan pasca tes dengan pemilihan kelompok tidak acak dilakukan di Rumah Sakit Khusus Daerah Dadi Provinsi Sulawesi Selatan Indonesia pada bulan Mei-Juli 2023 dan pengujian sampel dilakukan di Laboratorium Penelitian HUMRC. Jumlah subjek 44 yang dibagi kedalam kelompok perlakuan 22 subjek yang mendapatkan terapi Risperidon 4 mg/hari ditambah adjuvant Omega-3 selama 8 minggu dan kelompok kontrol 22 subjek yang hanya mendapat terapi Risperidone 4 mg/hari. Untuk menilai fungsi kognitif digunakan instrumen Moca-Ilna dan dilakukan pengukuran kadar GDNF serum dengan *Enzyme-Linked Immunosorbent Assays* (ELISA). Dilakukan uji chi square, uji wilcoxon, mann-withney dan uji korelasi pearson dan spearman untuk melihat kebermaknaan

Hasil: Terdapat perbaikan fungsi kognitif pada pasien skizofrenia yang mendapat adjuvant therapy Omega-3 selama 8 minggu menunjukkan lebih banyak perbaikan ($p < 0,001$) dibandingkan dengan pasien skizofrenia yang

hanya mendapat antipsikotik risperidone serta terdapat peningkatan bermakna pada nilai kadar GDNF serum pada kelompok perlakuan pada akhir minggu ke-8.

Kesimpulan: Penambahan adjuvant Omega-3 pada terapi standar risperidon dapat memperbaiki fungsi kognitif serta meningkatkan kadar GDNF.

Kata Kunci Skizofrenia, Omega-3, Risperidon, Fungsi Kognitif, GDNF Serum

ABSTRACT

Background: Schizophrenia is a disorder with severe and persistent psychotic manifestations accompanied by cognitive impairment. Treatment with Atypical Antipsychotic Therapy (APG-2) provides only minimal benefit for the cognitive impairment of schizophrenia patients. Many efforts are currently being expanded to find new treatments that can serve as “co-treatments” to improve neurocognition from aspects of neurobiology and neuroplasticity. Several studies found that administration of omega 3 fatty acids can improve cognitive function in schizophrenia patients

Objective: To determine the effect of omega-3 adjuvant therapy on improving cognitive function and GDNF levels in schizophrenia patients receiving risperidone therapy.

Method: Experimental analysis research by measuring pre and post-tests with non-random group selection was carried out at the Dadi Regional Special Hospital, South Sulawesi, Indonesia in May-July 2023 and sample testing was carried out at the HUMRC Research Laboratory. The number of subjects was 44 who were divided into a treatment group of 22 subjects who received 4 mg/day Risperidone plus Omega-3 adjuvant for 8 weeks and a control group of 22 subjects who only received 4 mg/day Risperidone. To assess cognitive function, the MoCA-1na instrument was used and GDNF serum level were measured using Enzyme-Linked Immunosorbent Assays (ELISA). Chi square test, Wilcoxon test, Mann-Whitney test and Pearson and Spearman correlation test were carried out to evaluate the significance.

Results: There was an improvement of cognitive function and significant increase of GDNF serum levels in schizophrenia patients who received Omega-3 adjuvant therapy for 8 weeks compared to schizophrenia patients who only received the antipsychotic risperidone.

Conclusion: The addition of Omega-3 adjuvant to standard risperidone therapy can improve cognitive function and increase the GDNF levels.

Keywords: Schizophrenia, Omega-3, Risperidone, Cognitive Function, GDNF serum.

DAFTAR ISI

BAB I PENDAHULUAN	13
1.1 LATAR BELAKANG	13
1.2 Rumusan Masalah	15
1.3 Tujuan Penelitian.....	15
1.3.1 Tujuan Umum.....	17
1.3.2 Tujuan Khusus	17
1.4 Hipotesis Penelitian.....	17
1.5 Manfaat Penelitian.....	17
1.5.1 Manfaat Praktis	17
1.5.2 Manfaat Teoritis	18
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	19
2.1 Skizofrenia.....	19
2.1.1 Definsi Skizofrenia.....	19
2.1.2 Fungsi Kognitif pada skizofrenia.....	20
2.1.3. Neurobiologi Skizofrenia.....	20
2.1.3.1 Hipotesis Dopaminergik.....	20
2.1.3.2 Hipotesis Glutaminergik.....	23
2.1.3.3 Hipotesis Serotonergik.....	24
2.1.3.4 Hipotesis GABAnergik.....	25
2.1.3.5 Hipotesis Kolinergik.....	26
2.1.4 Neuroplastisitas Skizofrenia.....	28
2.1.4.1 Abnormalitas Neurodevelopmental	27
2.1.4.2 Perubahan <i>Glial Cell Line Derived Neurotrophic Factor (GDNF)</i> pada Otak Pasien Skizofrenia	29
2.1.5 Diagnosis Skizofrenia.....	30
2.1.6 Penatalaksanaan Farmakologi Skizofrenia.....	34
2.2 Farmakoterapi Risperidon.....	36
2.2.1 Farmakoterapi Risperidon.....	35
2.2.2 Farmakodinamika Risperidon.....	36
2.2.3 Dosis dan Interaksi Risperidon pada Skizofrenia.....	37
2.2.4 Perubahan GDNF pada Pasien Skizofrenia yang Diterapi Risperidon.....	38
2.3 Omega-3.....	40
2.3.1 Definisi dan metabolik omega-3.....	40

2.3.2 Hubungan omega-3 dan Skizofrenia.....	42
2.3.3 Omega-3 Pada Fungsi Otak.....	48
2.4 Skala <i>Montreal Cognitive Assessment versi Indonesia (MoCA –Ina)</i>	52
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP	55
3.1 Kerangka Teori.....	55
3.2 Kerangka Konsep	56
BAB IV METODE PENELITIAN	57
4.1 Desain Penelitian.....	57
4.2 Tempat dan waktu penelitian	57
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian	57
4.3.1 Populasi.....	56
4.3.2 Sampel	56
4.3.3 Perkiraan Besar Sampel.....	56
4.3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	56
4.4 Jenis Data dan Instrumen Penelitian	57
4.4.1 Jenis Data	57
4.4.2 Instrumen Penelitian.....	57
4.5 Manajemen Penelitian	59
4.5.1 Pengumpulan Data.....	58
4.6 Teknik Pengolahan Data	60
4.7 Penyajian Data.....	60
4.8 Etik Penelitian	61
4.9 Klasifikasi Variabel, Definisi Operasional serta Kriteria Objektif	61
4.10 Alur Penelitian.....	66
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	67
5.1 Hasil Penelitian	67
5.2 Pembahasan	77
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....	83
6.1. Kesimpulan.....	82
6.2. Saran.....	82
DAFTAR PUSTAKA.....	83

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 - Lima Jalur Dopamin Otak	21
Gambar 2 Jalur Mesokortikal ke Dorsolateral Prefrontal Korteks	22
<i>Gambar 3. Metabolic Pathway Asam pada Omega-3</i>	<i>42</i>
<i>Gambar 4. Penyebab defisiensi PUFA (Khususnya DHA) pada skizofrenia</i>	<i>43</i>

DAFTAR BAGAN

Bagan 1 Kerangka Teori	54
Bagan 2 Kerangka Konsep	55
Bagan 3 Alur Penelitian	65

DAFTAR TABEL

Tabel 4 1 Klasifikasi Variabel, Definisi Operasional serta Kriteria Objektif	61
Tabel 5. 1 Karakteristik Demografis Subjek Penelitian	68
Tabel 5. 2 Nilai Moca-Ina dan Kadar GDNF Baseline	69
Tabel 5. 3 Perbandingan Nilai Moca-Ina	69
Tabel 5. 4 Perbandingan Nilai Domain Moca-Ina	71
Tabel 5. 5 Perbandingan Nilai Domain Moca-Ina	72

DAFTAR GRAFIK

Grafik 5.1 Perbandingan Peningkatan Moca-Ina.....	69
Garfik 5.2 Perbandingan Peningkatan Kadar GDNF.....	74
Grafik 5.3 Korelasi Antara Nilai Skor Moca-Ina Kelompok Perlakuan	75
Garfik 5.4 Korelasi Antara Nilai Skor Moca-Ina Kelompok Kontrol.....	76

DAFTAR SINGKATAN

5HT	: <i>5-hydroxytryptamine</i> (serotonin)
5HT2A	: Reseptor serotonin
ACC	: <i>Anterior Cingulate Cortex</i>
ALA	: α -Linolenic Acid (asam linolenat)
APG-1	: Antipsikotik generasi pertama
APG-2	: Antipsikotik generasi kedua
APP	: <i>Amyloid Precursor Protein</i>
BACS	: <i>Brief Assesment of Cognitive In Schizophrenia</i>
BDNF	: <i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i> (Faktor neurotropik yang diturunkan dari otak)
CAMP	: <i>Cyclic Adenosine Monophospate</i>
CHRM1-5	: <i>Cholinergic Receptor Muscarinic 1-5</i>
COS-7	: <i>Sel CV-1 in Origin with SV40 genes</i>
CPLA2	: PLA2 sitosolik spesifik AA yang bergantung pada kalsium
CYP2D6	: Enzim <i>Cytochrome P450 2D6</i>
D ₁	: Reseptor dopamin D ₁
D ₂	: Reseptor dopamin D ₂
D ₄	: Reseptor dopamin D ₄
DA	: Dopamin
DAG	: <i>Diacylglycerol Lipase</i>
DFLF	: Lobus frontal dorsolateral
DGLA	: <i>Dihomo-Gamma-Linolenic Acid</i>
DHA	: <i>Docosahexaenoic Acid</i>
DLPFC	: <i>Dorsolateral Prefrontal Cortex</i>

DRN	: <i>Dorsal Raphe Nucleus</i>
DS	: <i>Dendritic Spines</i>
DSM-V	: <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition</i>
EFA	: <i>Essential Fatty Acid</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
EPA	: <i>Eicosapentaenoic Acid</i>
EPS	: <i>Extrapyramidal Syndrome</i>
FABP	: <i>Fatty Acid-Binding Protein</i> (protein pengikat asam lemak yang abnormal)
FAD	: Asam lemak desaturase
FAD1	: Desaturase asam lemak delta-5
FAD2	: Desaturase asam lemak delta-6
GABA	: <i>Gamma-aminobutyric Acid</i>
GNDF	: <i>Glial Cell Line Derived Neurotrophic Factor</i>
HPLC	: <i>High Performance Liquid Chromatography</i>
HUMRC	: <i>Hasanuddin University Medical Research Center</i>
ICD-10	: <i>International Classification of Diseases 10th Revision</i>
IL-1 β	: Interleukin 1 β
IL-6	: Interleukin 6
IL-18	: Interleukin 18
IPLA2	: PLA2 spesifik DHA yang tidak bergantung kalsium
IQ	: <i>Intelligence Quotient</i>
LTD	: <i>Long-Term Depression</i>
LTP	: <i>Long-Term Potentiation</i>
LSD	: <i>Lysergic Acid Diethylamide</i> (asam lisergat dietilamida)
MATRICES	: <i>Measurement and Treatment Research to Improve</i>

Cognition in Schizophrenia

MCI	: <i>Mild Cognitive Impairment</i>
MDA	: Malondialdehida
MiR-107	: MicroRNA 107
MMSE	: <i>Mini Mental State Examination</i>
MoCA	: <i>Montreal Cognitive Assesment</i>
MoCa-Ina	: <i>Montreal Cognitive Assesment</i> versi Indonesia
NACHR	: Reseptor asetilkolin 4 β 2 nikotinat
NAPZA	: Narkoba, Psikotropika dan Zat Adiktif lainnya
NMDA	: N-metil-D-aspartat
ODS	: Orang dengan Skizofrenia
Omega-3 LC-PUFAs	: <i>Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid</i> rantai panjang
PANS	: <i>Positive And Negative Syndrome Scale</i>
PANS-EC	: <i>Positive And Negative Syndrome Scale – Excited Component</i>
PCP	: <i>Phencyclidine</i> (Fensiklidin)
PET	: <i>Positron Emission Tomography</i>
PFC	: <i>Prefrontal Cortex</i>
PLA2	: Fosfolipase A2
PPAR	: <i>Peroxisome Proliferator- Activated Receptor</i>
PPDGJ-III	: Pedoman Penggolongan dan Diagnosis Gangguan Jiwa edisi ke-3
PSD	: <i>Postsynaptic Density</i>
PUFA	: <i>Polyunsaturated Fatty Acids</i>
Risikesdas	: Riset kesehatan dasar
RAR	: <i>Retinoic Acid Receptor</i>
RBANS	: <i>Repeatable Battery for the Assessment of</i>

Neuropsychological Status Update

RPM	: <i>Rotation per Minute</i>
RXR	: <i>Retinoic X Receptor</i>
SD	: Standar Deviasi
SDA	: <i>Stearidonic Acid</i>
SPLA2	: PLA2 sekretori spesifik AA yang bergantung pada kalsium
SOD	: <i>Superoxide Dismutases</i> (enzim superoksida dismutase)
Sn-2	: Asam lemak pada posisi 2 dari membran fosfolipid
SV	: <i>Synaptic Vesicles</i>
TGF- β	: <i>Tumor Growth Factor-β</i>
VMPFC	: <i>Ventromedial Prefrontal Cortex</i>
VTA	: <i>Ventral Tegmental Area</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB I PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

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

Data dari Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) tahun 2018 menyatakan bahwa sekitar 23 juta jiwa di seluruh dunia menderita gangguan skizofrenia dan menurut data dari Riset Kesehatan Dasar (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. (Kementerian Kesehatan, 2019; WHO, 2017)

Pemberian antipsikotik atipikal yang juga dinamakan antipsikotik generasi kedua (APG-2) pada pasien skizofrenia saat ini, diharapkan dapat memperbaiki disfungsi kognitif karena obat atipikal bekerja di jalur mesokortikal yang lebih banyak memblokade reseptor serotonin (5HT_{2A}) dibandingkan dengan reseptor dopamin (D₂), berbeda dengan antipsikotik generasi pertama (APG-1), yang hanya bekerja pada jalur mesokortikal yang secara kuat memblokade reseptor D₂. (Stahl, 2013). Risperidon mencakup hampir setengah dari semua antipsikotik atipikal yang diresepkan berdasarkan laporan terbaru. Pemilihan APG-2 seperti Risperidon didasarkan pada kemampuan obat ini untuk memperbaiki gejala positif, gejala negatif, fungsi

kognitif dan efek samping neuroleptik yang lebih rendah dibandingkan dengan obat antipsikotik generasi pertama (APG-1). (Azmanova et al., 2018; Kusumawardhani A.A.A.A, Dharmono S, 2011; Stepnicki et al., 2018).

Hanya saja tampaknya bahwa APG-2 tersebut hanya memberikan manfaat minimal untuk gangguan kognitif pasien skizofrenia. Upaya saat ini sedang diperluas untuk menemukan penanganan baru yang dapat berfungsi sebagai "pengobatan bersama" untuk memperbaiki neurokognisi dari aspek neurobiologi dan neuroplastisitas. (Sadock, B. James; Sadock, V. Alcott; Ruiz, 2017).

Beberapa studi eksperimental yang dilakukan oleh Mei-Chi Hsu,dkk di Taiwan pada tahun 2020 dan Wei tang tahun 2020 dkk di China melaporkan pemberian asam lemak omega 3 dapat memperbaiki gejala negatif, fungsi kognitif dan fungsi global pada pasien skizofrenia.(Hsu et al .,2020; Tang et al.,2020)

Dalam beberapa tahun terakhir, perhatian yang berkembang terkonsentrasi pada peran perlakuan nutrisi pada penyakit neurologis dan mental untuk memaksimalkan efek komponen nutrisi pada fungsi otak, plastisitas saraf, dan kesehatan mental (Fang et al., 2017). Penelitian yang dilakukan oleh Jamilian, secara acak, double blind, selama 8 minggu pada 60 pasien dengan skizofrenia dibagi menjadi dua kelompok: omega-3 (1000 mg/hari) (n=30) dan plasebo (n=30). Kemanjuran omega-3 dalam penurunan psikopatologis umum dan skor total signifikan dibandingkan dengan kelompok plasebo dari 4 dan 6 minggu setelah onset pengobatan, masing-masing ($p < 0,05$) (Jamilian et al., 2014).

Pada penelitian ini juga dilakukan pengukuran kadar *glial cell derived neurotrophic factor* (GDNF), yang berperan dalam plastisitas saraf yang sangat penting untuk fungsi kognitif. (Quintino et al.,2019). Pada penelitian Tang Xiwei, dkk tahun 2019 di China menunjukkan bahwa kadar GDNF serum yang

lebih tinggi dikaitkan dengan kinerja kognitif yang lebih baik pada pasien skizofrenia, yang menunjukkan kemungkinan fungsi pelindung saraf. GDNF mungkin berpotensi relevan dengan hipotesis dopaminergik dan perkembangan saraf pada skiozfrenia. (Tang, et al.,2019). Pada studi Tomihisa Niitsu, dkk tahun 2014 di jepang menunjukkan bahwa tingkat GDNF yang lebih tinggi menghasilkan defisit perhatian yang lebih parah pada pasien skizofrenia. (Tomihisa Niitsu, et al 2014)

Sepengetahuan peneliti, penelitian yang membahas tentang penambahan adjuvant omega-3 yang berhubungan dengan fungsi kognitif dan peningkatan kadar GDNF, pertama kali dilakukan di Indonesia pada umumnya dan di Makassar pada khususnya.

Jadi, mengingat dasar korelasi potensial antara skizofrenia dan kadar asam lemak rendah di otak pasien skizofrenia yang berhubungan dengan fungsi kognitif serta hubungannya dengan kadar GDNF serum pada skizofrenia, tampaknya bermanfaat untuk menguji gagasan bahwa suplementasi makanan omega-3 mungkin bermanfaat dalam pengobatan pasien ini. Selain itu, suplementasi omega-3 dapat meningkatkan kemanjuran oabt antipsikotik yang umum digunakan karena perubahan neurotransmisi.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah tersebut diatas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

1. Apakah terdapat pengaruh pemberian terapi adjuvan omega-3 terhadap perbaikan fungsi kognitif dan peningkatan kadar *glial cell derived neurotropic factor* (GDNF) pada pasien skizofrenia yang mendapat terapi risperidon?

1.3 Tujuan Penelitian

1. 3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh pemberian terapi adjuvan omega-3 terhadap perbaikan fungsi kognitif dan peningkatan kadar GDNF serum pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi risperidon.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui nilai Montreal Cognitive Assessment Versi – Indonesia (MoCa-Ina) pada kelompok kontrol dan perlakuan yang mendapat terapi adjuvan omega 3 pada minggu baseline, minggu ke-4 dan minggu ke-8.
2. Mengetahui nilai MoCa-Ina dan pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang mendapat terapi adjuvan omega 3
3. Mengetahui kadar GDNF pada pasien skizofrenia pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan pada minggu baseline dan minggu ke-8
4. Membandingkan perubahan kadar GDNF pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan
5. Menentukan korelasi kadar GDNF dan Moca-Ina pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan

1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis dari penelitian ini adalah :

Terdapat peningkatan nilai MoCa-Ina dan kadar GDNF pada penderita skizofrenia yang mendapat terapi adjuvan Omega-3 lebih baik dibandingkan dengan yang hanya mendapat antipsikotik risperidon

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Praktis

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

1.5.2 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah tentang pengaruh omega 3 terhadap fungsi kognitif dan kadar GDNF serum pasien skizofrenia yang memperoleh antipsikotik Risperidon.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2. 1 Skizofrenia

2. 1.1 Definsi Skizofrenia

Skizofrenia adalah gangguan jiwa yang serius dengan dampak yang cukup besar pada individu, keluarga dan masyarakat sekitarnya. Gangguan ini dapat berlangsung seumur hidup dan menyebabkan penurunan fungsi dalam berbagai aspek kehidupan penderitanya, meskipun pemulihan penuh juga kadang diamati dalam sebagian kasus. Skizofrenia terdiri dari tiga jenis gejala, negatif, positif, dan kognitif. Gejala negatif telah dikonseptualisasikan sebagai aspek inti dari skizofrenia dan terdiri dari lima konstruksi termasuk pendataran afek atau tumpul (penurunan ekspresi emosional yang diamati dan reaktivitas), alogia (kurangnya tambahan, konten yang tidak diharapkan terlihat dalam pembicaraan normal), anhedonia (ketidakmampuan mengalami kesenangan), asosialitas (kurangnya motivasi untuk terlibat dalam interaksi sosial), dan avolition (kurangnya keinginan atau motivasi). Gejala positif termasuk delusi, halusinasi, perilaku aneh, dan gangguan pemikiran formal positif. Gejala kognitif meliputi masalah fokus yang buruk, defisit dalam fungsi eksekutif dan gangguan memori kerja. (Sadock, B. James; Sadock, V. Alcott; Ruiz, 2017; Stahl, 2013)

Salah satu kompleksitas skizofrenia adalah tidak ada mekanisme patofisiologi sentral, neuropatologi diagnostik, atau penanda biologis, yang telah dikenali pada skizofrenia. Untuk menjelaskan neuropatologi skizofrenia, sejumlah hipotesis berbeda termasuk hipotesis perkembangan saraf dan neurokimia telah diajukan. Tidak adanya bukti patologis neurodegeneratif seperti badan inklusi sitopatologis, neuritis distrofi, gliosis reaktif, dismielinisasi, dan kehilangan neuronal secara keseluruhan pada skizofrenia, mendukung peran proses perkembangan saraf dalam neuropatologi skizofrenia. Namun, model perkembangan saraf dan neurodegeneratif yang diusulkan dari patologi

tidak selalu eksklusif. Penggabungan model neurodevelopmental dan neurodegeneratif juga telah dihipotesiskan dalam neuropatologi skizofrenia. (Sadock, B. James; Sadock, V. Alcott; Ruiz, 2017; Stahl, 2013)

2. 1.2 Fungsi Kognitif pada skizofrenia

Gangguan kognitif yang dialami pasien skizofrenia merupakan gejala inti dari skizofrenia. Defisit kognitif dalam derajat sedang hingga parah di beberapa domain, termasuk domain atensi, memori kerja, pembelajaran dan memori verbal, serta fungsi eksekutif. Penelitian telah menunjukkan bahwa individu yang didiagnosis dengan skizofrenia mengalami penurunan kognitif dari periode premorbid ke periode post onset. Defisit kognitif pada orang dewasa yang didiagnosis dengan skizofrenia tampak jelas, dengan meta-analisis melaporkan defisit IQ 14 poin (SD = 0,90) pada pasien skizofrenia episode pertama dan defisit IQ 15 hingga 21 poin (SD = 1,0– 1.5) pada pasien skizofrenia kronis. (Bowie & Harvey, 2006; Zanelli et al., 2019).

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

2.1.3. Neurobiologi Skizofrenia

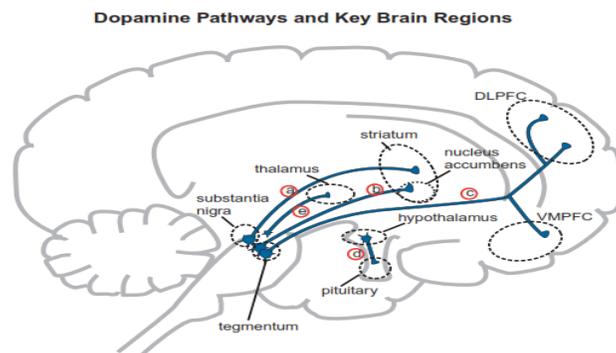
2. 1.3.1 Hipotesis Dopaminergik

Selama 50 tahun terakhir, neurotransmitter yang terkait dengan psikosis adalah Dopamin (DA), khususnya hiperaktivitas DA pada reseptor D₂ DA di jalur mesolimbik. Hipotesis DA dari psikosis disebut masuk akal karena pelepasan DA oleh amfetamin menyebabkan psikosis paranoid mirip dengan psikosis pada skizofrenia, dan obat-obatan yang memblokir reseptor DA D₂ telah menjadi andalan pengobatan untuk semua bentuk psikosis selama 50 tahun. Selanjutnya, teori DA ini telah membuktikan demikian kuat bahwa beberapa mungkin masih menganggap (salah) bahwa semua gejala positif psikosis disebabkan oleh DA di jalur mesolimbik dan semua perawatan karena itu harus memblokir reseptor DA D₂ di jalur ini. Namun, ternyata psikosis melibatkan lebih banyak daripada hanya DA mesolimbik, dan lebih banyak lagi pengobatan psikosis daripada antagonis D₂. (Stahl, 2013)

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

Seperti disebutkan di atas, reseptor dopamin D₂ adalah target obat untuk semua obat skizofrenia yang saat ini ada di pasaran. Antipsikotik

generasi pertama adalah antagonis reseptor dopamin D₂ sementara obat generasi kedua selain berperan antagonis reseptor Dopamin D₂ juga agonis parsial atau ligan bias dari reseptor ini serta antagonis terhadap reseptor 5HT. Karena reseptor dopamin memainkan peran kunci dalam koordinasi gerakan, memori dan kognisi, emosi, dan regulasi sekresi prolaktin, blokade D₂ reseptor dapat menyebabkan efek samping yang terkait dengan obat antipsikotik yang jangka panjang. Ini melibatkan gejala ekstrapiramidal seperti parkinsonian yang biasanya dihasilkan dari penerapan antipsikotik generasi pertama dan efek samping metabolik (penambahan berat badan, hiperglikemia, peningkatan risiko diabetes mellitus, dislipidemia dan ginekomastia) terkait dengan antipsikotik generasi kedua (Stahl, 2013; Stępnicki et al., 2018). Blokade berkepanjangan reseptor dopamin juga D₂ mengarah ke downregulation dari D₁ reseptor di korteks prefrontal dan, akibatnya, hasil dalam penurunan yang signifikan dari memori kerja. Dengan demikian, agonis di D₁ reseptor di korteks prefrontal dapat memiliki peran penting dalam memori dan dengan demikian obat yang bekerja di reseptor D₁ mungkin menjadi sasaran pilihan untuk mengobati defisit kognitif pada skizofrenia (Howes & Kapur, 2009; Patel et al., 2014).

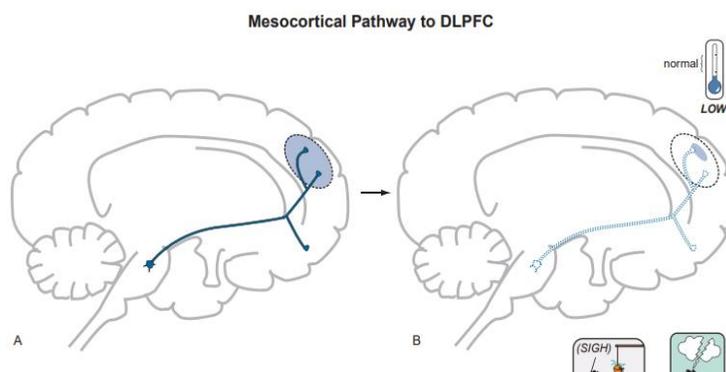


Gambar 1 - Lima Jalur Dopamin Otak (Stahl,2013)

Neuroanatomi jalur saraf dopamin di otak dapat menjelaskan gejala skizofrenia serta efek terapeutik dan efek samping obat antipsikotik. (a) Jalur dopamin nigrostriatal, yang menonjol dari substansia nigra ke ganglia basal atau striatum, merupakan bagian dari sistem saraf ekstrapiramidal dan mengontrol fungsi motorik dan gerakan. (b) Jalur dopamin mesolimbik diproyeksikan dari area tegmental ventral otak tengah

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

Jalur dopaminergik mesokortikal dikaitkan dengan gangguan fungsi kognitif pada skizofrenia. Jalur ini dimulai dari badan sel di *ventral tegmental area* (VTA) ke area korteks prefrontal. Cabang jalur mesokortikal menuju ke dorsolateral prefrontal korteks dihipotesiskan untuk mengatur fungsi kognisi dan eksekutif, sedangkan cabang jalur lain yaitu menuju ventromedial prefrontal korteks dihipotesiskan untuk mengatur emosi dan afek. Walaupun Peran pasti jalur dopaminergik mesokortikal dalam memediasi gejala skizofrenia masih menjadi bahan perdebatan, namun banyak peneliti percaya bahwa gejala kognitif dan beberapa gejala negatif skizofrenia mungkin disebabkan oleh defisit aktivitas dopamin dalam proyeksi mesokortikal ke dorsolateral prefrontal korteks, sedangkan gejala negatif skizofrenia dan afektif mungkin disebabkan oleh defisit aktivitas dopamin pada proyeksi mesokortikal ke ventromedial prefrontal korteks (Stahl, 2013)



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

symptoms symptoms

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

2.1.3.2. Hipotesis Glutamatergik

Teori psikosis glutamat mengusulkan bahwa sub tipe NMDA (N-metil-D-aspartat) dari reseptor glutamat hipofungsional pada sinapsis kritis di korteks prefrontal. Gangguan fungsi glutamat NMDA dapat secara hipotetis karena kelainan perkembangan saraf pada skizofrenia, kelainan neurodegeneratif pada penyakit Alzheimer dan demensia lainnya, dan tindakan penghambatan reseptor NMDA obat-obatan seperti anestesi disosiatif ketamin dan fensiklidin (PCP). (Stahl, 2013)

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

skizofrenia. Keadaan hipofungsi reseptor NMDA dapat menyebabkan perubahan morfologis dan struktural otak yang dapat mengakibatkan perkembangan psikosis termasuk gejala kognitif. Dihipotesiskan bahwa tingkat glutamat lebih rendah seiring bertambahnya usia pada orang sehat, tetapi tidak ditentukan bagaimana mereka dipengaruhi oleh penyakit kronis (Azmanova et al., 2018; Coyle, Donald C. Goff, 2001; Stepnicki et al., 2018).

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

2.1.3.3. Hipotesis Serotonergik

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

Hipotesis serotonin skizofrenia berasal dari laporan tentang mekanisme kerja obat halusinogen asam lisergat dietilamida (LSD) dan hubungannya dengan serotonin. Pertimbangan efek psikotik dari LSD dan efek antipsikotik,

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

Disarankan bahwa kelebihan serotonin dari dorsal raphe nucleus (DRN) akibat stres dapat mengganggu aktivitas neuron kortikal pada skizofrenia. Selain itu, kelebihan beban serotonergik yang berasal dari stres yang berlangsung lama di korteks serebral di skizofrenia, khususnya di anterior cingulate cortex (ACC) dan lobus frontal dorsolateral (DLFL), mungkin menjadi alasan utama dari gangguan psikotik, termasuk gejala kognitif pada pasien. (Eggers, 2013). Antipsikotik yang berkerja sebagai antagonis reseptor serotonin memperbaiki efek samping ekstrapiramidal. Meskipun kurangnya bukti mutlak penyimpangan sinyal serotonin dalam patomekanisme skizofrenia, reseptor serotonin, terutama 5-HT₃ dan 5-HT₆, masih merupakan target obat yang menjanjikan untuk penemuan agen antipsikotik multi-reseptor baru yang dapat mengurangi gejala kognitif dan gejala negatif pada pasien. (Azmanova et al., 2018; Eggers, 2013; Stahl, 2013).

2.1.3.4 Hipotesis GABAnergik

Gamma-aminobutyric Acid (GABA) merupakan neurotransmitter inhibisi utama di SSP. Peran GABA pada skizofrenia pertama kali diperhatikan oleh Eugene Roberts pada tahun 1972. Pertama kali disarankan bahwa GABA dapat diterapkan untuk pengobatan skizofrenia karena menghambat pensinyalan dopaminergik, namun bukti terbaru menunjukkan bahwa, dalam beberapa model, GABA dapat memiliki efek buruk pada aktivitas dopamin. Interneuron GABAergic sangat penting untuk penekanan SSP, kunci untuk sinkronisasi dan osilasi aktivitas neuron yang penting untuk persepsi, memori belajar, dan kognisi. Gangguan pensinyalan GABA menyebabkan ketidakseimbangan antara eksitasi dan inhibisi di korteks serebral yang merupakan salah satu faktor kunci dalam patomekanisme

skizofrenia. (Azmanova et al., 2018; Tso et al., 2016).

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

2.1.3.5. Hipotesis Kolinergik

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

Pasien skizofrenia menunjukkan penurunan reseptor asetilkolin $4\beta 2$ nikotinat (nAChR). Namun, tingkat 7 nAChR meningkat pada DLPFC pasien skizofrenia. Selain itu, polimorfisme fungsional dari 7 nAChR telah menunjukkan hubungan genetik di skizofrenia. Reseptor muskarinik, juga disebut reseptor asetilkolin muskarinik metabotropik, memiliki lima sub tipe (reseptor M1-M5), yang dikodekan oleh gen CHRM1-5. Studi postmortem menunjukkan tingkat CHRM1 yang lebih rendah di korteks pasien dengan skizofrenia. Hilangnya CHRM1 kortikal dapat diatur oleh miR-107 di skizofrenia. Terlebih lagi, CHRM1 terlibat dalam proses memori, dan blokade

CHRM1 hipokampus menunjukkan defisit dalam memori kerja. Bersama-sama, hasil ini menunjukkan bahwa perubahan pada jalur kolinergik dapat berkontribusi pada gangguan homeostasis kolinergik dan memiliki peran kunci dalam patofisiologi skizofrenia, terutama gangguan kognitif. (Wu et al., 2022)

2.1.4 Neuroplastisitas Skizofrenia

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

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

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

2.1.4.1 Abnormalitas Neurodevelopmental

Skizofrenia merupakan gangguan yang timbul akibat adanya gangguan

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

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

Pada pasien skizofrenia terjadi perburukan fungsi kognitif disebabkan karena adanya abnormalitas dari konektivitas diantara jaringan neuron di otak. Abnormalitas dari konektivitas jaringan neuron ini timbul akibat adanya abnormalitas neuroplastisitas neuron, hal ini yang kemudian memainkan peranan penting dalam defisit kognitif pasien skizofrenia. (Randa Arung, 2017)

Plastisitas sinaptik dimediasi oleh perubahan struktural (pemanjangan, kontraksi, dan perubahan bentuk) dari DS. DS adalah tonjolan kecil yang kaya aktin dari poros dendritik berbagai jenis neuron. Sebagian besar sinapsis rangsang ada di DS. Studi postmortem menunjukkan bahwa kepadatan DS berkurang di jaringan otak individu dengan skizofrenia, termasuk neokorteks

(terutama di lapisan dalam 3) dan hipokampus, sementara itu mungkin meningkat di dorsal striatum. Selain itu, pengurangan jumlah duri dan penurunan panjang dendrit basilar telah diamati di skizofrenia. Defisit dalam DS dapat berkontribusi pada penurunan plastisitas sinaptik di skizofrenia. (Wu et al., 2022)

2.1.4.2 Perubahan *Glial Cell Line Derived Neurotrophic Factor (GDNF)* pada Otak Pasien Skizofrenia

Faktor neurotropik yang diturunkan dari otak (BDNF), sebagai salah satu faktor neurotropik, dianggap sebagai kunci dalam pengembangan dan pemeliharaan neuron kortikal dan sinapsis. BDNF didistribusikan secara luas di sistem saraf pusat dan memainkan peran penting dalam kelangsungan hidup, diferensiasi, dan pertumbuhan neuron selama tahap perkembangan pada individu neonatal, plastisitas sinaptik, dan perilaku di masa dewasa. GDNF pertama kali diidentifikasi di embrio neuron dopaminergik otak tengah (Gantner et al., 2020) yang merupakan sel yang mengalami degenerasi pada penyakit Parkinson. GDNF memiliki kemampuan untuk meningkatkan penyerapan dopamin berafinitas tinggi dan meningkatkan kelangsungan hidup sel dan diferensiasi neuron dopaminergik. ((Semler et al., 2019).

Pada penelitian sebelumnya banyak bukti mengatakan BDNF terlibat dalam proses patofisiologi skizofrenia. Model hewan dan uji klinis juga menunjukkan bahwa tingkat BDNF berkorelasi positif dengan gangguan kognitif. GDNF adalah salah satu faktor trofik paling kuat untuk neuron dopaminergik dari sistem saraf pusat mamalia. Manfaat yang paling menonjol dari GDNF adalah kemampuannya untuk mendukung kelangsungan hidup dopaminergik dan motorneuron. Tikus mutan heterozigot GDNF menunjukkan kinerja pembelajaran labirin air yang terganggu, yang menunjukkan perannya dalam kemampuan kognitif. Oleh karena itu, GDNF mungkin berpotensi

relevan dengan hipotesis dopaminergik dan perkembangan saraf skizofrenia. Empat penelitian yang dipublikasikan sejauh ini tentang kadar serum GDNF pada skizofrenia telah menunjukkan hasil yang tidak konsisten, dua di antaranya menyatakan bahwa kadar GDNF serum dikaitkan dengan fungsi kognitif.(Zhang et al.,2019).

Penelitian Zhang tahun 2019 di China menemukan bahwa kadar serum GDNF yang lebih rendah dikaitkan dengan gangguan kognitif yang lebih parah dalam distribusi perhatian dan kefasihan verbal pada penderita skizofrenia episode pertama. Salah satu studi telah menunjukkan bahwa tingkat GDNF yang lebih tinggi menghasilkan defisit perhatian yang lebih parah pada pasien skizofrenia rawat jalan.(Zhang et al.,2019;Nititsu et al.,2014).

2.1.5 Diagnosis Skizofrenia

Diagnosis skizofrenia dapat ditegakkan menggunakan kriteria yang tercantum dalam *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition (DSM-V)* dan instrumen alat bantu diagnostik skizofrenia di Indonesia. Skizofrenia berdasarkan DSM-V dikodekan dengan 295.90. Adapun kriteria diagnosis sebagai berikut: : (David J. Kupfer, Darrel A. Regier, William E. Narrow, 2013)

- A. Dua (atau lebih) dari kriteria berikut ini, masing-masing terjadi dalam periode waktu selama 1 bulan (atau kurang jika berhasil diobati). Setidaknya salah satu dari ini harus (1), (2), atau (3) :
1. Delusi
 2. Halusinasi
 3. Pembicaraan yang tidak teratur (misalnya : sering ngelantur atau kacau).
 4. Perilaku yang sangat tidak teratur atau katatonik.
 5. Gejala negatif (yaitu : berkurangnya ekspresi emosi atau kehilangan minat).

- B. Disfungsi Sosial/Pekerjaan Selama kurun waktu yang signifikan sejak awitan gangguan, terdapat satu atau lebih disfungsi pada area fungsi utama; seperti pekerjaan, hubungan interpersonal, atau perawatan diri, yang berada jauh di bawah tingkat yang dicapai sebelum awitan (atau jika awitan pada masa anak-anak atau remaja, ada kegagalan untuk mencapai beberapa tingkat pencapaian hubungan interpersonal, akademik, atau pekerjaan yang diharapkan).
- C. Tanda-tanda gangguan terus-menerus bertahan selama setidaknya 6 bulan. Periode 6 bulan ini harus mencakup setidaknya 1 bulan gejala (atau kurang jika berhasil diobati) yang memenuhi Kriteria A (yaitu, gejala fase aktif) dan mungkin termasuk periode gejala prodromal atau residu. Selama periode prodromal atau residual ini, tanda-tanda gangguan dapat dimanifestasikan oleh hanya gejala negatif atau dengan dua atau lebih gejala yang tercantum dalam Kriteria A yang hadir dalam bentuk yang dilemahkan (misalnya, kepercayaan aneh, pengalaman persepsi yang tidak biasa).
- D. Gangguan skizoafektif dan depresi atau gangguan bipolar dengan gambaran psikotik telah dikesampingkan dengan ciri :
1. Tidak ada episode depresi atau manik yang terjadi bersamaan dengan gejala fase aktif, atau
 2. Jika episode suasana hati telah terjadi selama gejala fase aktif, mereka telah hadir untuk minoritas dari total durasi periode aktif dan residual penyakit.
- E. Gangguan ini tidak disebabkan oleh efek fisiologis suatu zat (misalnya, obat pelecehan, obat-obatan) atau kondisi medis lainnya.

Jika ada riwayat gangguan spektrum autisme atau gangguan komunikasi saat onset masa kanak-kanak, diagnosis tambahan skizofrenia dibuat hanya jika delusi atau halusinasi yang menonjol, selain gejala skizofrenia lain yang disyaratkan, juga hadir untuk setidaknya 1 bulan (atau

kurang jika berhasil dirawat).

Skizofrenia berdasarkan ICD-10 atau PPDGJ-III dikodekan dengan F20. Adapun kriteria diagnosis nya sebagai berikut :

2. 1 Harus ada sedikitnya 1 gejala berikut ini (dan biasanya 2 gejala atau lebih bila gejala-gejala itu kurang tajam atau kurang jelas) :
 - a. *Thought echo*, yaitu isi pikiran dirinya sendiri yang berulang atau bergema dalam kepalanya (tidak keras), dan isi pikiran ulangan, walaupun isinya sama, namun kualitasnya berbeda ; atau *thought insertion* or *withdrawal*, yaitu isi pikiran yang asing dari luar masuk ke dalam pikirannya (*insertion*) atau isi pikirannya diambil keluar oleh sesuatu dari luar dirinya (*withdrawal*); dan *thought broadcasting*, yaitu isi pikirannya tersiar keluar sehingga orang lain atau umum mengetahuinya;
 - b. *Delusion of control*, yaitu waham tentang dirinya dikendalikan oleh suatu kekuatan tertentu dari luar; atau *delusion of influence* yaitu waham tentang dirinya dipengaruhi oleh suatu kekuatan tertentu dari luar; atau *delusion of passivity*, yaitu waham tentang dirinya tidak berdaya dan pasrah terhadap suatu kekuatan dari luar; (tentang "dirinya" dimana secara jelas merujuk ke pergerakan tubuh/anggota gerak atau ke pikiran, tindakan, atau penginderaan khusus); *delusional perception*, yaitu pengalaman inderawi yang tidak wajar, yang bermakna sangat khas bagi dirinya, biasanya bersifat mistik atau mukjizat;
 - c. Halusinasi auditorik : 1) Suara halusinasi yang berkomentar secara terus-menerus terhadap perilaku pasien, atau 2) Mendiskusikan perihal pasien di antara mereka sendiri, 3) Jenis suara halusinasi lain yang berasal dari salah satu bagian tubuh.
 - d. Waham-waham menetap jenis lain yang menurut budaya setempat dianggap tidak wajar dan sesuatu yang mustahil, misalnya perihal

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

2. 2 Atau paling sedikit 2 gejala di bawah ini yang harus ada secara jelas :
 - a. Halusinasi yang menetap dari panca indra apa saja, apabila disertai baik oleh waham yang mengambang maupun setengah terbentuk tanpa kandungan afektif yang jelas, ataupun disertai oleh ide-ide berlebihan yang menetap, atau terjadi setiap hari selama berminggu-minggu atau berbulan-bulan terus-menerus.
 - b. Arus pikiran yang terputus (*break*) atau mengalami sisipan (*interpolation*), yang berakibat inkohereni 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. 3 Adanya gejala tersebut di atas berlangsung selama kurun waktu satu bulan atau lebih (tidak berlaku untuk setiap fase nonpsikotik prodromal). Harus ada suatu perubahan yang konsisten dan bermakna dalam mutu keseluruhan.

2.1.6 Penatalaksanaan Farmakologi Skizofrenia

Hampir setiap pasien dengan skizofrenia akan mendapat manfaat dari pengobatan farmakologis. Obat antipsikotik adalah andalan pengobatan farmakologis, diketahui efektif untuk mengurangi dampak gejala psikotik

seperti halusinasi, delusi, dan pikiran dan perilaku yang tidak teratur, serta gejala terkait agitasi dan agresi. Pada banyak pasien, gejala-gejala ini dapat dihilangkan sepenuhnya. Setelah gejala ini diminimalkan, obat-obatan dapat mengurangi kemungkinan gejala akan kambuh. Namun demikian, gejala negatif dan disfungsi kognitif hanya sangat tidak memadai diobati dengan antipsikotik yang tersedia saat ini. (Sadock, B. James; Sadock, V. Alcott; Ruiz, 2017)

Perawatan farmakologis berbeda tergantung pada fase penyakit pasien. Tahap akut biasanya ditandai dengan gejala psikotik positif dan agitasi/agresi terkait yang memerlukan perhatian klinis segera. Gejala-gejala ini dapat mewakili episode psikotik pertama atau, lebih umum, kambuh pada individu yang telah mengalami beberapa episode sebelumnya. Perawatan selama fase ini berfokus pada pengurangan gejala psikotik yang paling parah. Setelah fase akut, yang biasanya berlangsung dari 4 sampai 8 minggu, pasien umumnya akan memasuki fase stabilisasi di mana gejala akut telah dikendalikan, tetapi pasien tetap berisiko kambuh jika pengobatan dihentikan atau jika pasien terpapar stres. (Sadock, B. James; Sadock, V. Alcott; Ruiz, 2017)

Selama fase ini, pengobatan berfokus pada konsolidasi keuntungan terapeutik, dengan perawatan yang sama seperti yang digunakan pada tahap akut. Fase ini dapat berlangsung selama 6 bulan setelah pemulihan dari gejala akut. Tahap ketiga adalah fase stabil atau pemeliharaan ketika penyakit berada dalam tahap relatif remisi atau stabil secara gejala. Tujuan selama fase ini adalah untuk mencegah kekambuhan atau eksaserbasi psikotik dan untuk membantu pasien dalam meningkatkan tingkat fungsi mereka. Meskipun pengendalian gejala psikotik positif adalah tujuan utama di ketiga tahap pengobatan, minimalisasi gejala negatif dan disfungsi kognitif juga sangat relevan karena gejala negatif dan gangguan kognitif telah dikaitkan lebih banyak dengan gangguan fungsional daripada gejala positif, yang menyebabkan kesenjangan yang cukup besar dalam mencapai pemulihan.

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

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

2.2 Farmakoterapi Risperidon

2.2.1 Farmakokinetik Risperidon

Risperidon diperkenalkan ke pasar pada awal 1990-an, dua puluh tahun setelah pengenalan clozapine. Ini adalah turunan benzisoksazol. Risperidon diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian oral. Pada penelitian fase I, risperidon memperlihatkan farmakokinetik linier pada dosis antara 0,5-25 mg/hari. Risperidon dimetabolisme di hati menjadi 9-hidroksi risperidon. Profil hasil metabolitnya sama dengan komponen induknya. Kadar plasma puncak komponen induknya terlihat dalam satu jam setelah digunakan sedangkan hasil metabolitnya (9-hidroksi risperidon) dalam tiga jam. Bioavailabilitasnya hampir 100%, baik pada risperidon maupun pada 9-hidroksi risperidon. Risperidon terikat dengan protein sebanyak 90% sedangkan metabolitnya sebanyak 70%. Ekskresinya terutama melalui urin yaitu sebanyak 31% dari

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

2.2.2 Farmakodinamika Risperidon

Risperidon bekerja sebagai antagonis poten pada serotonin (terutama 5-HT) dan dopamin D2. Afinitasnya terhadap reseptor $\alpha 1$ dan $\alpha 2$ juga tinggi tetapi terhadap α -adrenergik atau muskarinik afinitasnya lebih rendah. Afinitas risperidon terhadap 5-HT_{2A} adalah 1020 kali lebih kuat bila dibandingkan dengan terhadap reseptor D2. Pada in vivo, ikatan terhadap reseptor D2 terjadi pada dosis 10 kali lebih tinggi bila dibandingkan dengan ikatan terhadap reseptor 5-HT_{2A}. Afinitas terhadap reseptor 5-HT_{2A} adalah 100 kali lebih kuat bila dibandingkan dengan terhadap sub tipe reseptor serotonin lainnya. Metabolitnya, 9-hidroksirisperidon, mempunyai afinitas yang sama dengan komponen induknya. Baik risperidon maupun metabolitnya, memperlihatkan afinitas yang tinggi pada reseptor 5-HT_{2A} pada jaringan otak tikus. Pada manusia terlihat pula pada sel COS-7. Ikatan risperidon terhadap reseptor 5-HT_{2A} adalah 20 kali lebih tinggi bila dibandingkan dengan klopazin dan 170 kali bila dibandingkan dengan haloperidol. (Kusumawardhani A.A.A.A, Dharmono S, 2011; Stahl, 2013).

Afinitas risperidon dan 9-hidroksirisperidon terhadap dopamin D4 dan D2 sama kuatnya bila dibandingkan dengan klopazin dan haloperidol. Tidak

ada afinitas risperidon terhadap reseptor asetilkolin muskarinik sedangkan terhadap histaminergik H₁, derajat afinitasnya adalah sedang. Afinitas risperidon terhadap reseptor α_2 adrenergik relatif lebih tinggi tetapi terhadap reseptor α_1 adrenergik adalah sebanding dengan klorpromazin dan 5-10 kali lebih kuat bila dibandingkan dengan klozapin. (Kusumawardhani A.A.A.A, Dharmono S, 2011; Stahl, 2013).

Penelitian yang menggunakan positron emission tomography (PET), dilakukan 12-14 jam setelah dosis terakhir risperidon, menunjukkan bahwa okupansi reseptor D₂ berkisar antara 63%-89%. Okupansi D₂ dengan risperidon, dosis 0,8 mg, adalah 50%. Subjek yang menggunakan risperidon 6 mg/hari memperlihatkan rerata okupansi D₂ sekitar 79%. Derajat okupansi yang sama terjadi pada olanzapine dengan dosis 30mg/hari. Pada beberapa subjek, besarnya okupansi ini dapat melebihi ambang terjadinya EPS. Okupansi 5-HT_{2A} lebih besar dari 95% terjadi pada risperidon dengan dosis 2-4mg/hari. (Kusumawardhani A.A.A.A, Dharmono S, 2011; Stahl, 2013).

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

2.2.3 Dosis dan Interaksi Risperidon pada Skizofrenia

Untuk preparat oral, risperidon tersedia dalam dua bentuk sediaan yaitu tablet dan cairan. Dosis awal yang dianjurkan adalah 2 mg/hari dan besarnya dapat dinaikkan menjadi 4 mg/hari. Sebagian besar ODS

mebutuhkan 4-6 mg/hari. Bila ODS memperlihatkan agitasi, dianjurkan untuk memberikan terapi tambahan lorazepam 2 mg/hari sampai agitasinya terkendali. Perbaikan dengan risperidon terlihat dalam delapan minggu pertama. Apabila respon risperidon tidak adekuat, dianjurkan untuk menaikkan dosis hingga 8 mg/hari. Responnya lebih cepat daripada haloperidol. Risperidon bisa diberikan sekali sehari dan efektivitasnya sama dengan pemberian dua kali per hari. (Kusumawardhani A.A.A.A, Dharmono S, 2011; Stahl, 2013; Stepnicki et al., 2018).

2.2.4 Perubahan GDNF pada Pasien Skizofrenia yang Diterapi Risperidon

Satu hipotesis menyatakan bahwa skizofrenia adalah gangguan kelainan perkembangan saraf yang menampilkan sinaptogenesis dan neuroplastisitas yang terganggu, yang terkait dengan kerusakan faktor neurotropik yang memainkan peran penting dalam proses penyakit. Dukungan neurotropik yang abnormal pada orang dewasa dapat menyebabkan perubahan konektivitas jaringan saraf dan dapat mengurangi kemampuan beradaptasi otak terhadap perubahan. Selain itu, dapat menyebabkan peningkatan kerentanan terhadap gangguan kejiwaan. Namun, pengobatan antipsikotik terbukti mengubah ekspresi faktor neurotropik, yang dapat berkontribusi pada penurunan kerusakan neurotoksik pada skizofrenia. (Martinez-Cengotitabengoa et al., 2016; Zakharyan et al., 2014).

Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF), salah satu dari transforming growth factor- β superfamili, adalah mediator yang terlibat dalam perkembangan saraf, regenerasi, kelangsungan hidup dan pemeliharaan neuron dopaminergik, kolinergik, dan serotonergik dalam sistem saraf. GDNF memainkan peran penting dalam pengaturan fungsi noradrenergik dan terlibat dalam melindungi neuron dan sel glial dari stress oksidatif. Obat antipsikotik dapat menangkal gangguan transmisi saraf dan plastisitas pada skizofrenia

dengan menormalkan BDNF. Pada beberapa studi didapatkan peningkatan progresif konsentrasi GDNF selama terapi antipsikotik risperidon. (Shao et al.,2006). Selain itu, kadar GDNF secara bertahap meningkat seiring dengan perbaikan gejala mental dari waktu ke waktu, menunjukkan bahwa GDNF terlibat dalam respons gejala terhadap antipsikotik. (Shao et al.,2006).

Penelitian Shao tahun 2006 memberikan bukti awal bahwa peningkatan kadar serum GDNF dikaitkan dengan tindakan terapeutik antipsikotik risperidon. Setelah 8 minggu perawatan, kadar GDNF berbeda secara signifikan pada responden penelitian, tetapi tidak ada perbedaan yang terdeteksi pada kelompok kontrol. Peningkatan GDNF memainkan peran penting dalam efektivitas antipsikotik, sesuai dengan penelitian eksperimental yang menunjukkan bahwa obat antipsikotik memfasilitasi sel glioma untuk mengeluarkan GDNF pada tikus. Peningkatan kadar GDNF terjadi karena dapat memberikan efek menguntungkan bagi pasien skizofrenia dengan meningkatkan sintesis dan pergantian dopamin(Shao et al.,2006).

Secara umum diketahui bahwa GDNF memainkan peran penting dalam pengaturan plastisitas sinaptik, faktor trofik dalam dopaminergik dan neuron serotonergik (Tsybko et al., 2014). GDNF juga memiliki kelebihan sebagai neuroprotektif pada gangguan neuropsikiatri. Sebagai contoh, GDNF rekombinan yang dimediasi adeno dikombinasikan dengan rehabilitasi awal meningkatkan perlindungan saraf dan meningkatkan fungsi motorik pada sumsum tulang belakang tikus yang mengalami trauma (Han et al., 2014). Kumpulan bukti menunjukkan bahwa pasien dengan skizofrenia mengalami peningkatan tingkat stres oksidatif di otak dan area periferal. Oleh karena itu, GDNF dapat bertindak sebagai agen saraf kritis dalam skizofrenia melalui mekanisme anti-oksidatif.(Shao et al.,2006).

2. 3 Omega-3

2..3.1 Definisi dan metabolik omega-3

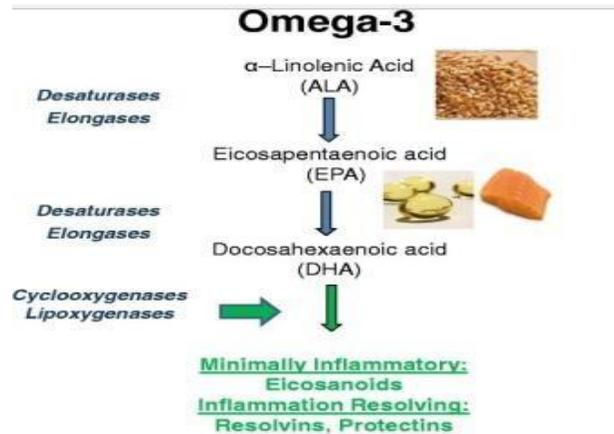
Omega-3 polyunsaturated fatty acid rantai panjang (Omega-3 LC-PUFAs) merupakan asam lemak tak jenuh ganda yang tidak dapat diproduksi sendiri oleh tubuh, namun penting untuk mempertahankan struktur dan fungsi dari beberapa sistem tubuh. Asam lemak tak jenuh memiliki molekul hydrogen yang lebih sedikit daripada asam lemak jenuh, dan memberikan lebih sedikit kalori, tapi lebih aktif dalam berbagai proses fisiologis termasuk dalam signaling cell, dan fungsi membran sel dan kontrol peradangan Secara biokimia, asam lemak omega-3 adalah keluarga dari asam lemak tak jenuh ganda yang memiliki ikatan rangkap akhir pada karbon ketiga dari akhir, atau terminal ikatan karbon (Velasco AB, Tan ZS. 2014).

Dalam literatur ilmiah omega-3 bisa ditulis sebagai π -3, Ω -3 atau n-3. Tubuh manusia tidak dapat menghasilkan asam lemak omega-3 asam sendiri sehingga harus didapat dari makanan atau suplemen. Asam lemak omega-3 yang fungsinya penting pada manusia meliputi: asam linolenat atau α -linolenic acid (ALA), stearidonic acid (SDA) eicosapentaenoic acid (EPA), dan docosahexaenoic acid (DHA). Perubahan asam linolenat menjadi terhadap stearidonic acid dengan bantuan enzim seperti delta-6 desaturase. Jika fungsi enzim delta-6 desaturase tidak adekuat maka asam omega-3 seperti SDA, EPA dan DHA harus disediakan dalam makanan. Asam linolenat (ALA) dapat dijumpai dalam konsentrasi tinggi pada biji rami, biji labu, minyak biji labu, krokot, minyak biji perilla, kenari dan minyak kenari, minyak bunga matahari, kedelai, dan minyak jagung. (Sadock VA. 2004., Velasco AB, Tan ZS. 2014., Stahl SM. 2008).

ALA hadir di beberapa minyak yang umum digunakan, termasuk minyak canola dan kedelai, dan beberapa sayuran hijau. Manusia tidak memiliki mesin

enzimatik yang dibutuhkan untuk mensintesis asam lemak omega-3, mereka harus diperoleh dari makanan. Sumbernya adalah makanan yang kaya akan asam lemak omega-3, termasuk biji-bijian, buah segar dan sayuran, ikan, minyak zaitun, bawang putih, dan juga anggur. EPA dan DHA ditemukan pada ikan air dingin seperti salmon, makarel, halibut, sarden, tuna dan hering. (Sadock VA. 2004., Velasco AB, Tan ZS. 2014., Stahl SM. 2008).

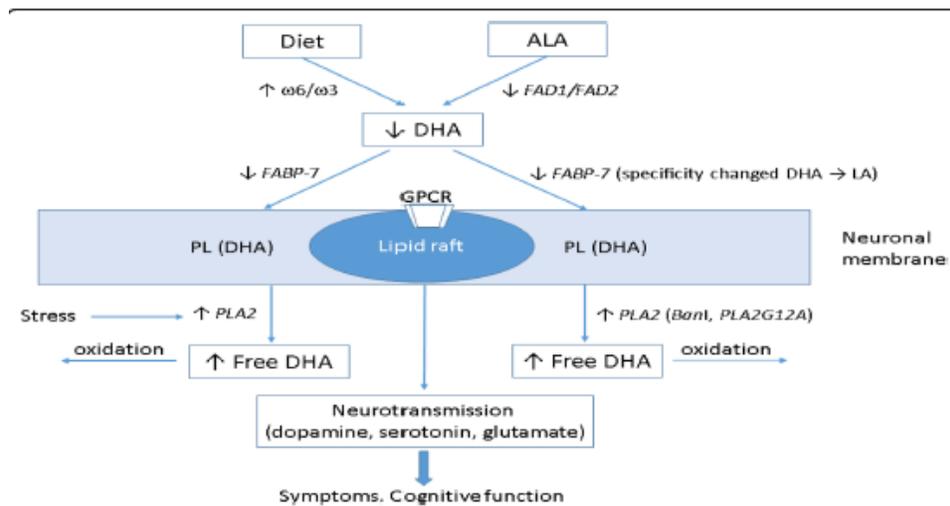
Dalam beberapa penelitian tentang omega-3 dianjurkan dosis 1,3 gr /oral/hari dari E, dosis maksimum adalah 4,3 gr /hari, dan dosis rata-rata adalah 2,6 gr /hari. Pada kisaran dosis 1-4 gr / hari, cukup untuk mengobati defisiensi EPA+DHA pada pasien psikiatri. Badan administrasi Makanan dan obat-obatan di Amerika Serikat mempertimbangkan dosis omega-3 asam sampai 3 gr/hari umumnya dianggap aman. Potensi efek samping yang terkait dengan penggunaan asam lemak omega-3 termasuk gangguan gastrointestinal seperti: mual, diare, refluks gastroesofagus, mual, dan muntah. Pada studi telah diuji klinis secara double blind pada pasien remaja dan dewasa, efek samping utama dilaporkan setelah penggunaan asam lemak omega-3 dalam waktu 8-12 minggu masalah yang ditemui sehubungan gastrointestinal, dan ternyata dianggap ringan dan tidak signifikan secara klinis. Untuk meminimalkan gangguan gastrointestinal terkait penggunaan asam lemak omega-3, pasien dianjurkan meminumnya setelah makan. (Scherr et al., 2016).



Gambar 3. Metabolic Pathway Asam pada Omega-3 (Collins JJ. 2010)

2.3.2 Hubungan Omega-3 dan Skizofrenia

Hubungan antara skizofrenia dan asam lemak omega-3 telah menarik perhatian sejak akhir tahun 1980. Christensen dkk melaporkan bahwa dengan konsumsi tinggi makanan laut cenderung dikaitkan dengan perbaikan gejala dari skizofrenia. Menurut Peet dkk, tahun 1995, penderita skizofrenia menunjukkan adanya penurunan secara signifikan kadar EPA dan / atau DHA dalam sel darah merah. Glen dkk tahun 1994 melaporkan bahwa pada pasien skizofrenia predominasiannya simtom negatif menunjukkan tingkat EPA dan DHA yang lebih rendah pada sel darah merah (Velasco AB, Tan ZS. 2014).



Gambar 4. Penyebab defisiensi PUFA (Khususnya DHA) pada skizofrenia

Penyebabnya mungkin karena diet omega-6/omega-3 yang tinggi, sintesis yang rendah karena enzim metabolisme yang abnormal atau penyerapan yang rendah karena protein pengikat asam lemak yang bermutasi; dan peningkatan aktifitas fosfolipase A2 yang melepaskan PUFA dari membran sel. Singkatan AA : Asam arakidonat; ALA : Asam alfa-linoleat; DHA : Asam dokosaheksaenoat; FABP-7 protein pengikat asam lemak; FAD1/FAD2, desaturase asam lemak delta-5 dan delta-6; GPCR, reseptor kopling G-protein; LA, asam linoleat (18:2n-6); PL, fosfolipid;

PLA2, fosfolipase A2 (Hsu,2006)

Pada gambar 4, dalam penelitian banyak bukti menunjukkan bahwa defisiensi PUFA terjadi pada skizofrenia, yang mungkin disebabkan oleh banyak faktor. Skema sederhana pada gambar 4 menguraikan faktor-faktor yang mungkin terlibat dalam proses defisiensi PUFA. (Hsu, et al.,2020)

Faktor yang dapat terjadi karena berkurangnya sintesis dan penyerapan rantai panjang dari PUFA. Selama perkembangan otak, otak memiliki enzim yang diperlukan untuk sintesis DHA dan AA dari asam alfa-linolenat (ALA) melalui EPA, dan asam linoleat. Konsentrasi DHA dan AA meningkat tajam. Akumulasi DHA otak yang tidak memadai selama periode ini dapat mengakibatkan defisiensi omega-3 PUFA yang merusak struktur kortikal dan pematangan fungsional dan berisiko meningkatkan skizofrenia. Pada skizofrenia, variasi genetik, seperti asam lemak desaturase (FAD), gen

FAD1/FAD2, semakin mengurangi kemampuan untuk mensintesis rantai panjang dari PUFA. Namun pasien skizofrenia sering mengonsumsi makanan yang tidak seimbang antara rasio omega-6 dan omega-3. Pawelczyk et al melaporkan bahwa pada individu resiko tinggi terkena skizofrenia mengonsumsi asam lemak omega-6 (LA dan AA) yang secara signifikan lebih tinggi sedangkan asam lemak omega-3 (ALA,EPA dan DHA) lebih sedikit dibanding pasien dengan resiko rendah psikosis.(Hsu, et al.,2020).

Faktor lain yang dapat terjadi yaitu protein pengikat asam lemak yang abnormal pada skizofrenia. Penipisan PUFA dapat disebabkan oleh protein pengikat asam lemak yang abnormal (FABPs) di otak penderita skizofrenia. Protein pengikat asam lemak yang abnormal, merupakan suatu protein pertukaran lipid dalam intraseluler, protein ini berperan penting dalam mengangkut asam lemak ke dalam sitoplasma dan kompartemen interaseluler yang sesuai. Pada manusia, terdiri dari 3 macam yaitu FABP (FABP3, FABP5 dan FABP7) yang ditemukan pada neuron dewasa, sel progenitor saraf dan sel punca/progenitor saraf di otak. Masing-masing menunjukkan preferensi asam lemak yang berbeda. FABP3 secara istimewa berikatan dengan PUFA omega-6 (misalnya, AA).FABP5 menyukai asam lemak jenuh (misalnya asam stearat), dan asam lemak tak jenuh tunggal (misalnya asam oleat). Bukti telah menunjukkan secara eksklusif pada skizofrenia bahwa dua variasi genetik FABP7 (FABP7 S86G dan FABP7 V126L) mengubah preferensi dari DHA menjadi LA. Kelainan ini akan mengakibatkan mobilisasi dan pemanfaatan DHA yang tidak seimbang, dan pengurangan DHA yang lebih besar dibandingkan dengan PUFA omega-6 di membran sel otak. (Hsu, et al.,2020).

Peningkatan aktivitas fosfolipase A2 pada skizofrenia juga dibuktikan sebagai salah satu faktor defisiensi PUFA. Fosfolipase A2 (PLA2) adalah enzim yang menghidrolisis asam lemak pada posisi 2 (sn-2) dari membran fosfolipid yang menghasilkan asam lemak bebas dan 2-lisofosfolipid. Di otak,

ada tiga enzim PLA2 utama: PLA2 sitosolik spesifik AA yang bergantung pada kalsium (cPLA2); PLA2 sekretori spesifik AA (sPLA2) yang bergantung pada kalsium; dan PLA2 spesifik DHA (iPLA2) yang tidak bergantung kalsium. Smesny et al memperlihatkan peningkatan aktifitas pada individu resiko tinggi skizofrenia dan pada pasien dengan episode pertama. Studi otak post-mortem telah menunjukkan bahwa peningkatan aktivitas iPLA2 dikaitkan dengan degradasi otak struktural pada pasien skizofrenia episode pertama. Peningkatan aktivitas iPLA2 spesifik DHA di otak pasien meningkatkan pelepasan DHA dari fosfolipid yang mengandung DHA, mengubah sifat fisikokimia (misalnya, fluiditas, permeabilitas) membran sinaptik, dan menghasilkan neurotransmisi abnormal di otak pasien skizofrenia. Sakic et al telah menyarankan dalam penelitiannya tentang hubungan antara aktivitas iPLA2 dan lamanya penyakit dan frekuensi episode terjadi. Penyebab peningkatan aktivitas PLA2 di otak pada pasien skizofrenia tidak jelas, tetapi peningkatan kadar sitokin yang diinduksi stres pada skizofrenia dapat merangsang aktivitas tersebut. (Hsu, et al.,2020).

Peningkatan stress oksidatif pada skizofrenia juga disebut menjadi salah satu faktor berkurangnya PUFA. Pada manusia dewasa, otak menyumbang sekitar 20% dari total konsumsi oksigen tubuh meskipun hanya terdiri dari 2% dari berat badan. Mempertahankan stres oksidatif yang normal membutuhkan kapasitas antioksidan yang memadai, yang relatif rendah di otak dibandingkan dengan jaringan lain. Oleh karena itu, otak rentan terhadap stres oksidatif. Studi telah menunjukkan pada pasien skizofrenia terjadi peningkatan stres oksidatif, bersamaan dengan penurunan enzim pertahanan antioksidan (misalnya, superoksida dismutase (SOD), katalase, dan glutathione peroksidase) pada skizofrenia. Ketidakseimbangan dalam pro- dan antioksidan mungkin telah meningkatkan kerentanan PUFA otak terhadap kerusakan oksidatif dan selanjutnya dapat berkontribusi pada kerusakan

struktur otak dan gangguan kognitif selama perjalanan penyakit. Wilayah yang kaya akan DHA seperti prefrontal korteks adalah bagian yang paling rentan terhadap kerusakan oksidasi.(Hsu et al.,2020)

Defisit PUFA telah mengakibatkan banyak efek buruk yang terlihat pada skizofrenia, seperti struktur otak yang abnormal, gejala,transmisi saraf yang menyimpang, peradangan saraf dan lainnya. Pada otak skizofrenia, defisit omega-3 paling signifikan mempengaruhi wilayah kortikal, yang bertepatan dengan transmisi dopamin hipoaktif dan gejala negatif. (Kazumi Satogami et al.,2017)

Perlakuan dengan omega-3 PUFA, terutama DHA telah terbukti memperbaiki gejala negatif, menunjukkan efek menguntungkan melalui pengisian kembali kandungan DHA yang terkuras di wilayah kortikal. Omega-3 PUFA dapat mengurangi kerusakan struktur otak dengan menghambat kerusakan fosfolipid yang diinduksi PLA2, memulihkan dan memelihara struktur otak dan mempertahankan fungsinya dengan memodulasi metabolisme fosfolipid membran, dan fluiditas sehingga transmisi saraf dapat terjadi dengan baik.(Hsu, et al.,2020)

Pada studi Glen dkk pada tahun 1994 melaporkan bahwa pada skizofrenia DGLA, EPA, AA, dan DHA hilang secara berlebihan dari membran sel, terutama posisi Sn2 dari fosfolipid. Hal ini mungkin disebabkan oleh satu atau lebih dari enzim A2 fosfolipase yang menghilangkan EFA dari posisi Sn2. Kemungkinan lain menurut Horrobin dkk tahun1998 adalah disebabkan oleh aksi berurutan dari fosfolipase C dan lipase DAG. Hal tersebut disebabkan oleh hiperaktif enzim fosfolipase C dan lipase DAG, mungkin merupakan akibat dari perubahan aktivitas reseptor neurotransmitter (Velasco AB, Tan ZS. 2014; Messamore & McNamara, 2016; Scherr et al., 2016).

2.3.3 Omega-3 Pada Fungsi Otak

Asam lemak omega-3 memiliki beberapa peran penting dalam fungsi otak. Sebagai komponen utama sel saraf membran fosfolipid, asam lemak omega-3 mengatur sifat membran seperti fluiditas, fleksibilitas, permeabilitas, dan modulasi membrane-bound proteins. Memiliki kontrol terhadap membran, omega-3 PUFAs juga mengatur kecepatan transduksi signal dengan mempengaruhi sintesis neurotransmitter, pelepasan, dan proses reuptake. (Graham Mazereeuw, et al.,2011)

DHA juga penting dalam neurogenesis dan sintesis fosfolipid. Selanjutnya, asam lemak omega-3 sebagai prekursor untuk hormon yang disebut eicosanoids. Eicosanoids dapat diperoleh dari omega-6 dan omega-3 PUFAs, asam lemak omega-6 berfungsi sebagai pro-inflamasi, sementara asam lemak omega-3 memiliki efek anti inflamasi. Sebagai agen anti inflamasi, eicosanoids ini memiliki efek pada vaskular, termasuk peningkatan darah aliran, peningkatan kadar antioksidan, penurunan tingkat peroksida, dan penurunan kerusakan iskemik. Peran protektif asam lemak omega-3 melawan penuaan otak dapat dibagi menjadi dua kategori yaitu: neural dan serebrovaskular. (Philip R. Szeszko, et al.,2021)

a. **Mekanisme Neural**

Konsumsi asam lemak omega-3 dilibatkan mencegah jalur neurodegeneratif di otak melalui berbagai perannya termasuk neurogenesis, regulasi neurotransmisi, reduksi produksi amiloid- β , dan peningkatan kadar dari BDNF. (Velasco AB, Tan ZS. 2014).

• **Neurogenesis**

Karena kandungan DHA yang tinggi pada membran saraf, omega-3 memberikan kontrol terhadap produksi baru neuron, atau neurogenesis. Studi Ikemoto dkk pada tahun 2000, pada hewan model telah

menunjukkan bahwa konsumsi omega-3 PUFAs mengarah ke pertumbuhan saraf hipocampal meningkat.(Tan, Ai Li, 2014)

Penelitian lain telah mengamati penurunan berarti ukuran sel tubuh neuron di hipokampus, hipotalamus, dan parietal korteks. Selanjutnya, DHA telah terlibat dalam meningkatkan diferensiasi stem sel saraf melalui regulasi sintesis phosphatidylserine, yang berperan penting dalam apoptosis. Sebagai ligan untuk peroxisome proliferasi-activated receptor (PPAR), sebagai faktor transkripsi sel, asam lemak omega-3 mengatur transkripsi gen yang terkait dengan proliferasi stem sel punca. (Tan Ai Li. 2014).

DHA juga merupakan ligan terhadap retinoic X receptor(RXR). RXR dan reseptornya, retinoic acid receptor(RAR) sangat diekspresikan dalam hipokampus. Jalur sinyal RAR- RXR menyebabkan beberapa efek termasuk perubahan plastisitas sinaptik, penyatuan membran, transduksi sinyal, pembentukan saluran ion, dan neurogenesis. (Tan Ai Li. 2014).

Neurotransmitter

Asam lemak omega-3 PUFAs terlibat dalam menjaga keseimbangan sistem neurotransmitter di otak. Beberapa Penelitian berbasis hewan telah mengkonfirmasi bahwa kekurangan asam lemak omega-3 selama perkembangan mengakibatkan gangguan transmisi dopaminergik, serotonergik, dan kolinergik. Efek omega-3. PUFAs adalah pleiotropik, mengakibatkan perubahan dalam sintesis neurotransmitter, pelepasan, dan reuptake. (Tomasz paweicyk et al, 2015; Alexandra, 2003)

Efek omega-3 pada sistem dopamin

Penelitian selama dekade terakhir telah menunjukkan bahwa perubahan asam lemak omega-3 secara kuantitatif dalam tubuh mempengaruhi perubahan kuantitatif dalam konsentrasi dopamin dan jumlah reseptor

dopamin (D2) di otak, efeknya berbeda antara jalur dopamin di mesokorteks dan jalur dopamin di mesolimbik, dan secara kinetik dopamin dipengaruhi oleh perubahan jumlah asam lemak omega-3 dan aktivitas dopaminergik diamati pada skizofrenia. Asam lemak omega-3 tidak mempengaruhi jumlah reseptor D1. (Velasco AB, Tan ZS., 2014; Ohara, 2007).

Pada percobaan hewan tikus yang dilakukan oleh Zimmer dkk pada tahun 2000, bahwa dengan diet yang kurang asam lemak omega-3 pada lobus frontal tikus dijumpai menyebabkan penurunan asam lemak omega 3, jumlah dopamin pada presinaptik berkurang dan metabolisme basal dopamin meningkat. (Ohara, 2007).

Beberapa mekanisme yang mungkin dapat menjelaskan penurunan jumlah dopamin telah dinyatakan oleh Zimmer dkk, salah satunya adalah, adanya perubahan metabolisme dan siklus yang terjadi. Kedua adalah kemungkinan perubahan fisiologis karakteristik membran neuronal. Asupan makanan asam lemak omega-3 yang menurun menyebabkan perubahan pada lapisan ganda membran sel fosfolipid, sehingga terjadi penurunan fluiditas membran sinaptik. Hal ini mengakibatkan viskositas membran dopamin.⁵ Perubahan pada konsentrasi dopamin dan reseptor D2 dapat terjadi, dimana defisiensi asam lemak omega-3 memberikan efek berlawanan dari dopamin pada frontal dan limbik sistem, dapat dihipotesiskan sebagai berikut: dopamin dan reseptor D2 menurun pada lobus frontal akibat defisiensi asam lemak omega-3. Hal ini menyebabkan pengurangan pada penekanan inti kaudatus lobus frontal, dan konsentrasi dopamin di kaudatus nukleus meningkat. Presinaptik membran merespon peningkatan konsentrasi dopamin ini, dan meningkatkan density reseptor D2. (Ohara, 2007).

Pada skizofrenia, disfungsi fosfolipase A2 dan enzim lainnya yang disebabkan oleh penurunan polyunsaturated fatty acids secara berlebihan dari posisi Sn2 pada membran sel fosfolipid dan penurunan konsentrasi poly unsaturated fatty acids dalam tubuh dan otak. Dengan penurunan konsentrasi asam lemak

omega-3, jumlah dopamin, konsentrasi dopamin, dan Jumlah reseptor D2 menurun pada presinaptik prefrontal. Penurunan fungsi dopamin sistem pada prefrontal menyebabkan simtomnegatif dan gangguan kognitif. Demikian juga penekanan dopamin pada subkortikal karena adanya penurunan pada prefrontal, sehingga konsentrasi dopamin dan jumlah reseptor D2 dalam tubuh meningkat. Peningkatan aktivitas dopamin pada subkortikal dan limbik sistem menimbulkan simtom positif. (Ohara, 2007).

Pengurangan Produksi Amyloid- β

Amyloid- β adalah peptida yang berasal dari amyloid precursor protein (APP) dan membentuk plak amiloid. yang merupakan penanda penyakit Alzheimer di otak dan diyakini sebagai pelaku utama dalam memulai rangsangan patologis penyakit ini. DHA mengurangi amyloid- β melalui beberapa mekanisme. Studi telah menunjukkan bahwa suplemen DHA pada tikus transgenik APPLE Tg2576 menghasilkan pengurangan dosis yang bergantung pada amyloid total pada hippocampal dan parietal korteks, amyloid- β pathology dan kerusakan saraf yang terkait dengan amyloid- β plaques. Pada studi Green dkk tahun 2007, melaporkan bahwa suplementasi DHA mengurangi amyloid- β dan tau pathology pada tikus yang mengangkut tiga transgen mutan (App, Ps1, Tau) terkait dengan patologi penyakit Alzheimer. (Velasco AB, Tan ZS., 2014).

b. Mekanisme Vaskular

Peradangan sistemik kronis telah dikaitkan dengan gangguan kognitif. Peradangan ini merangsang produksi sitokin inflamasi, seperti interleukin 1 β (IL-1 β), IL-6, dan IL-18 yang mengganggu neurogenesis dan kerusakan neuron yang ada. Sebuah studi meta analisis yang dilakukan oleh Potvin dkk

pada tahun 2008 dari 62 studi pada 2298 orang dengan skizofrenia dan 1858 kontrol melaporkan adanya ketidak seimbangan sitokin pada skizofrenia. Pada studi yang dilakukan oleh Monjiddk tahun 2009, melaporkan bahwa IL-1b, IL-6, dan perubahan pada tumor growth factor beta (TGF-b) meningkat secara signifikan yang merupakan biomarker pada pasien episode pertama dan pasien yang kambuh pada fase akut. (Velasco AB, Tan ZS. 2014).

Eicosanoids yang berasal dari asam lemak omega-3 menyebabkan vasodilatasi dan menghambat vasokonstriksi yang diinduksi oleh eicosanoid asam lemak omega-6. Peningkatan kadar omega-3 berhubungan dengan vasodilatasi dan penurunan tekanan darah. Penelitian telah menunjukkan bahwa asam lemak omega-3 Suplementasi menghasilkan tekanan darah rendah pada populasi dengan tekanan darah normal dan juga pada orang dengan hipertensi, meskipun tidak semuanya studi hasilnya demikian. Perbedaan ini dapat terkait dengan efikasi suplementasi yang berbeda pada populasi dengan tingkat hipertensi.

Peningkatan kadar triacylglycerols (trigliserida) adalah faktor risiko untuk terjadinya penyakit kardiovaskular. Asam lemak omega-3 PUFA telah ada terbukti menurunkan konsentrasi triasil gliserol darah, dengan mengurangi trigliserida sintesis. Studi oleh Harris dkk tahun 2007 melaporkan bahwa penurunan kadar omega-3 telah dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular. (Hsu., et al 2020)

Mekanisme dimana asam lemak omega-3 asam memiliki efek menurunkan trigliserida belum jelas. Dalam hal ini termasuk pengurangan ketersediaan substrat untuk trigliserida sintesis, peningkatan sintesis fosfolipid, atau perubahan aktivitas enzim yang terlibat dalam sintesis trigliserida. Studi meta analisis oleh Harris dkk pada tahun 200 mengemukakan bahwa pada percobaan dengan model tikus paling konsisten mendukung hipotesis tersebut bahwa penurunan lemak

merupakan hasil dari menurunnya ketersediaan substrat, meskipun studi klinis lebih lanjut diperlukan untuk mengkonfirmasi efek ini pada manusia. (Velasco AB, Tan ZS. 2014).

2. 4 Skala *Montreal Cognitive Assessment versi Indonesia (MoCA –Ina)*

Montreal Cognitive Assessment (MoCA) mulai dikembangkan awal tahun 2000. Tes MoCA dapat menilai fungsi berbagai domain kognitif dalam waktu sekitar 10 menit. MoCA terdiri dari 8 domain kognitif meliputi : fungsi eksekutif, kemampuan visuospasial, atensi dan konsentrasi, memori, bahasa, konsep berfikir, kalkulasi, dan orientasi. MoCA tes pertama kali dikembangkan di institusi klinik Quebec Kanada, tahun 2000 oleh Nasreddine Ziad S, MD, dibimbing oleh guru besar dari UCLA, Jeffrey Cummings. MoCA dibuat berdasarkan gangguan domain yang sering dijumpai pada MCI. Versi awal mencakup 10 domain kognitif. Lima tahun pertama setelah digunakan, diubah menjadi 8 domain kognitif yakni visuospasial/eksekutif skor maksimal 5 poin, penamaan 3 poin, memori tertunda 5 poin, atensi 6 poin, bahasa 3 poin, abstraksi 2 poin, dan orientasi 6 poin. Skor tertinggi adalah 30 poin, sementara skor 26 ke atas dianggap normal. Cut-off point MoCA berdasarkan berbagai studi di luar negeri adalah 26 poin. Interpretasi berupa normal kognitif 26-30 poin, gangguan kognitif ringan 18-25 poin, Gangguan kognitif sedang 10-17 poin, Gangguan kognitif berat dibawah 10 poin.

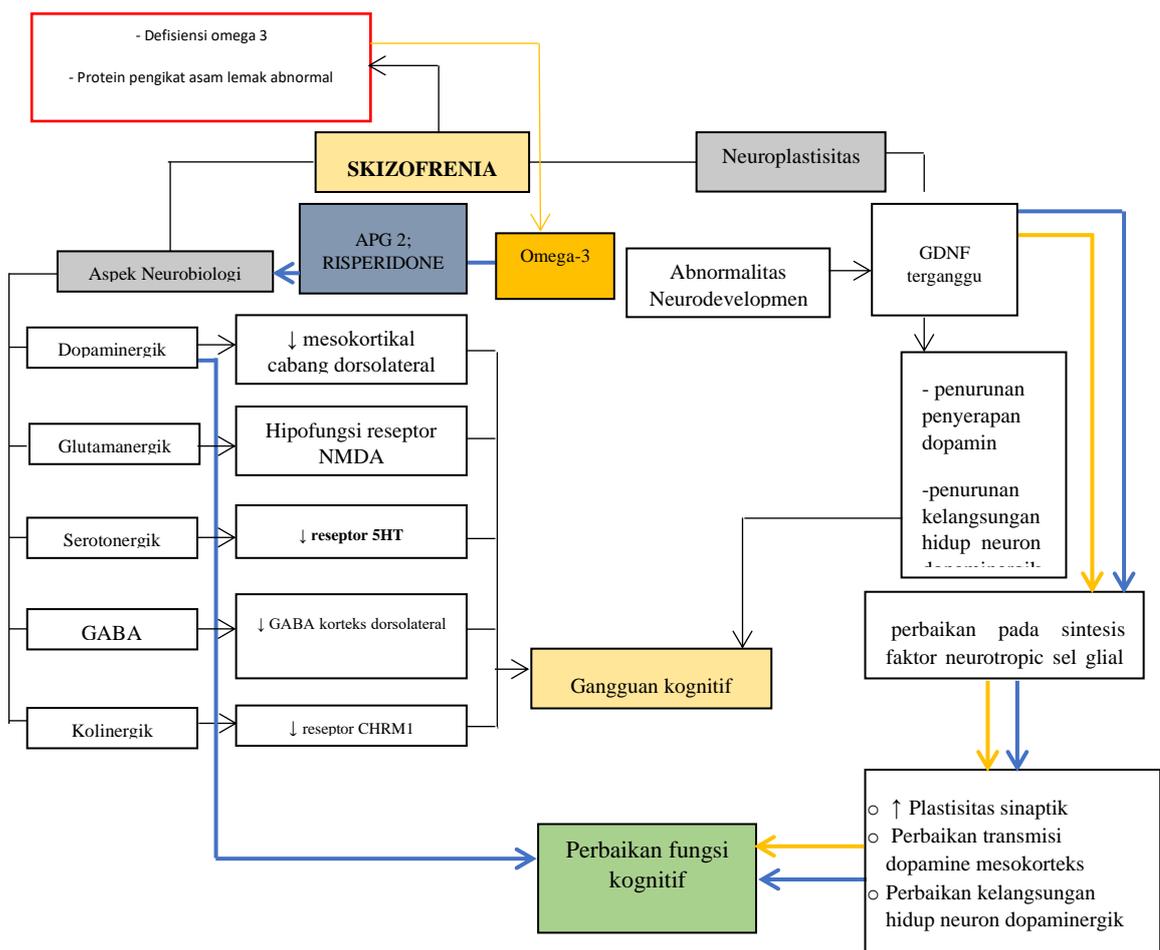
Validasi tes MoCA di Indonesia dilakukan dengan menggunakan konsep WHO yang terdiri atas 7 langkah. Dari hasil penelitian ini didapatkan nilai Kappa total antara 2 orang dokter (inter rater) adalah 0,820. Sedangkan pada tiap-tiap ranah sebagai berikut : Visuospasial/eksekutif 0,817; penamaan (naming) 0,985; dan atensi 0,969. Sementara untuk ranah bahasa 0,990; abstraksi 0,957; memori 0,984, dan orientasi adalah 1,00 (Husein et al., 2010). Spesifitas MoCA untuk mengeksklusi kontrol normal cukup baik yaitu 87% dan

sensitivitas dari Moca telah diperkirakan sangat baik yaitu 90% untuk mendeteksi gangguan kognitif ringan, dan jauh lebih sensitifitas daripada MMSE.

BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP

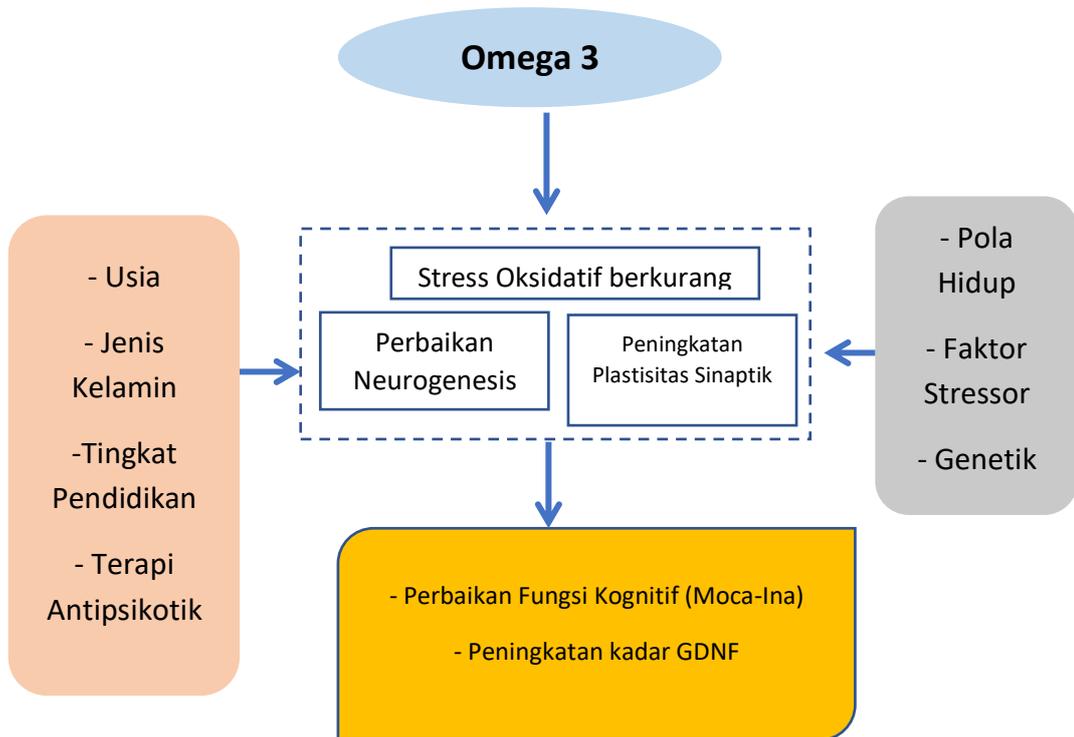
3.1 Kerangka Teori

Berdasarkan teori yang telah dipaparkan, maka kerangka teori yang berhubungan dengan penelitian ini dapat dijabarkan pada skema berikut :



Bagan 1 Kerangka Teori

3.2 Kerangka Konsep



Bagan 2 Kerangka Konsep

Keterangan :

-  Variabel Bebas
-  Variable antara
-  Variabel Tergantung
-  Variabel Kendali
-  Variabel Perancu