

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Skizofrenia adalah gangguan mental dengan etiologi yang bervariasi, meliputi pasien dengan gejala klinis, respon terapi, dan perjalanan penyakit yang bervariasi. Tanda dan gejala skizofrenia juga bervariasi, dan meliputi perubahan pada persepsi, kognisi, kemampuan berpikir, dan perilaku. Skizofrenia adalah penyakit mental yang berat dan terjadi secara kronis sejak usia dewasa muda. Skizofrenia sering kali menyebabkan disabilitas pada penderitanya.^{1,2}

Berdasarkan studi yang dilakukan oleh *Global Burden of Disease* tahun 2017, insidensi skizofrenia secara global sebesar 1,13 juta dan menyebabkan 12,66 juta *disability-adjusted life years*.³ Skizofrenia memiliki prevalensi seumur hidup sebesar 1%, dan hanya sebesar 10-15% pasien skizofrenia yang mendapatkan pekerjaan seperti populasi umum.^{3,4} Pasien dengan skizofrenia memiliki angka bunuh diri yang lebih tinggi dan kematian yang terjadi 15 tahun lebih awal daripada populasi umum. Di Indonesia, data RISKESDAS tahun 2018 menunjukkan bahwa skizofrenia ditemukan pada 6.7 per 1.000 rumah tangga.⁵

Patomekanisme skizofrenia terutama berkaitan dengan abnormalitas neurokimia yang menyatakan bahwa terdapat ketidakseimbangan dopamin, serotonin, glutamat, dan GABA yang bermanifestasi sebagai gejala psikiatri, baik gejala positif atau gejala negatif. Hipotesis dopamin dengan aktivasi reseptor D2 secara berlebihan melalui jalur mesolimbik berkaitan dengan gejala positif, sementara kadar dopamin yang rendah pada jalur nigrostriatal menyebabkan gejala motorik melalui sistem ekstrapiramidal. Kadar dopamin mesokortikal yang rendah menyebabkan gejala negatif skizofrenia.⁶ Zat besi merupakan elemen *trace* yang esensial untuk seluruh organisme dan merupakan komponen dari hemoglobin yang penting untuk penghantaran oksigen ke seluruh sel tubuh.

Zat besi juga dibutuhkan untuk viabilitas sel karena merupakan protein yang dibutuhkan untuk sintesis DNA, proliferasi sel, dan metabolisme energi. Zat besi juga merupakan zat yang berperan dalam berbagai fungsi neurologis di otak, seperti sintesis neurotransmitter, mielinisasi neuron, fungsi mitokondria, dan transfer elektron. Penurunan signifikan konsentrasi zat besi pada substantia nigra bilateral berhubungan dengan disregulasi neurotransmitter dopamin striatal presinaptik pada pasien skizofrenia episode pertama. Sistem nigrostriatal, yang menghubungkan substantia nigra dan striatum merupakan jalur penting dalam transmisi dopamin. Reseptor tipe 2 (D2) pada ujung saraf dopamin, yang dikenal sebagai reseptor dopamin presinaptik, terdapat secara luas di jalur nigrostriatal. Reseptor D2 merupakan protein yang mengandung zat besi, defisiensi zat besi akan mengakibatkan berkurangnya aktivitas dan afinitas reseptor D2. Karena reseptor D2 mengatur penyerapan dopamin di celah sinaptik melalui transporter dopamin (DAT), efek negatif defisiensi zat besi pada reseptor D2 akan menyebabkan penurunan aktivitas dan kepadatan DAT. Penurunan aktivitas dan kepadatan DAT dapat menyebabkan peningkatan konsentrasi dopamin ekstraseluler di striatum. Oleh karena itu, jumlah zat besi yang cukup dalam tubuh penting untuk proses perkembangan otak. Berkurangnya jumlah zat besi pada tahap perkembangan tertentu dapat menyebabkan perubahan jangka panjang dalam neurotransmisi *monoamine*, toksisitas selular dan kerusakan neuronal melalui pembentukan radikal bebas dan peroksidasi membran lipid, serta disfungsi fungsi motorik dan kognitif.^{2,7,8}

Keseimbangan zat besi penting dalam sistem monoaminergik otak. Defisiensi zat besi juga ditemukan dapat meningkatkan risiko berbagai gangguan neuropsikiatrik seperti gangguan cemas, depresi, gangguan tidur, gangguan psikotik, *restless legs syndrome* (RLS), dan *Parkinson's disease* yang berkaitan dengan berkurangnya aktivitas dopamin sentral.^{2,9} Berbagai penelitian menemukan bahwa berkurangnya jumlah zat besi menyebabkan perubahan perilaku yang berkaitan dengan gangguan pada

struktur korteks prefrontal, hipokampus, korpus striatum, dan neurotransmitter *monoamines* akibat berkurangnya aktivitas *monoamine oxidase* pada manusia. Kondisi tersebut mengganggu metabolisme *monoamines*, termasuk dopamin dan serotonin.¹⁰⁻¹²

Beberapa penelitian telah melaporkan, dari Penelitian Kim *et al* tahun 2018 menemukan hubungan antara defisiensi zat besi dengan gejala negatif yang lebih berat pada 121 pasien yang mengalami psikosis episode pertama, Pada Penelitian Famitafreshi *et al* tahun 2020 menunjukkan bahwa defisiensi zat besi pada hipokampus dan korteks prefrontal tikus jantan berkaitan dengan gejala isolasi sosial dan gejala menyerupai skizofrenia dan Penelitian Xu *et al* tahun 2021 menunjukkan bahwa terdapat penurunan konsentrasi zat besi pada nukleus substansia nigra pada pasien skizofrenia episode pertama serta Penelitian prospektif Mikami *et al* tahun 2022 menunjukkan bahwa suplementasi zat besi dapat memperbaiki gejala psikologis yang berkaitan dengan kadar *ferritin* yang rendah dalam darah, seperti konsentrasi yang buruk, kecemasan, depresi, tidak ada energi, dan/atau iritabilitas.

Adanya penemuan yang bermakna pada penelitian ini dapat memberikan informasi mengenai optimalisasi tatalaksana farmakologi pada pasien skizofrenia dengan menambahkan terapi zat besi dan pada akhirnya akan memperbaiki prognosis gangguan. Atas dasar ini peneliti tertarik untuk melakukan penelitian pengaruh terapi adjuvan zat besi terhadap perbaikan gejala klinis dan kadar ferritin pada pasien skizofrenia yang diterapi dengan risperidone.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah: Bagaimana pengaruh terapi adjuvan zat besi terhadap perbaikan gejala klinis dan kadar ferritin pada pasien skizofrenia yang diterapi dengan risperidone?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh terapi adjuvan zat besi terhadap perbaikan gejala klinis dan kadar ferritin pada pasien skizofrenia yang diterapi dengan risperidone.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui hasil ukur kadar ferritin pasien skizofrenia yang hanya mendapatkan terapi risperidone pada awal penelitian dan minggu ke-8.
2. Mengetahui hasil ukur kadar ferritin pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi risperidone dan terapi adjuvan Zat Besi pada awal penelitian dan minggu ke-8.
3. Mengetahui hasil ukur Klinis pasien skizofrenia yang hanya mendapatkan terapi risperidone pada awal penelitian, minggu ke-4 dan minggu ke-8.
4. Mengetahui hasil ukur gejala klinis pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi risperidone dan terapi adjuvan zat besi pada awal penelitian, minggu ke-4 dan minggu ke-8.
5. Membandingkan perubahan kadar ferritin pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada awal penelitian dan minggu ke-8.
6. Membandingkan perubahan gejala klinis pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada awal penelitian, minggu ke-4 dan minggu ke-8.
7. Menentukan korelasi kadar ferritin dan gejala klinis pasien skizofrenia yang mendapatkan risperidone dan terapi adjuvan zat besi.

1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis dari penelitian ini adalah terapi adjuvan zat besi dapat memperbaiki gejala Klinis dan meningkatkan kadar ferritin pasien skizofrenia yang mendapatkan risperidone.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Praktis

Manfaat praktis dari penelitian ini adalah sebagai bahan acuan bagi Spesialis Ilmu Kedokteran Jiwa/Psikiater untuk penatalaksanaan pasien skizofrenia.

1.5.2 Manfaat Teoritis

1. Menambah pengetahuan dan pemahaman mengenai pengaruh terapi adjuvan zat besi terhadap perbaikan gejala klinis dan kadar ferritin pasien skizofrenia.
2. Memberikan kontribusi ilmiah terutama dalam pendekatan psikososial mengenai pengaruh terapi adjuvan zat besi terhadap kadar ferritin dan gejala klinis pasien skizofrenia.

1.5.3 Manfaat Metodologik

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

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Skizofrenia

2.1.1. Definisi, Epidemiologi, dan Klasifikasi

Skizofrenia adalah suatu gangguan psikiatrik kronis yang ditandai dengan psikosis dan penurunan fungsi.¹³ Skizofrenia sering kali didefinisikan sebagai gangguan psikotik fungsional yang ditandai dengan kepercayaan delusional, halusinasi, serta gangguan pada pikiran, persepsi, dan perilaku. Kondisi skizofrenia ini menimbulkan gejala positif atau gejala negatif yang dapat mengganggu fungsi sosial dan pekerjaan.⁶ Berdasarkan studi *Global Burden of Disease* pada tahun 2017, insidensi skizofrenia secara global sebesar 1,13 juta dan menyebabkan 12,66 juta *disability-adjusted life years*.³ Prevalensi di seluruh dunia sangat bervariasi dengan rata-rata sekitar 1% pada orang dewasa.⁶ Sementara itu, data RISKESDAS di Indonesia pada tahun 2018 menunjukkan bahwa skizofrenia ditemukan pada 6,7 orang per 1.000 rumah tangga.⁵ Berdasarkan *International Classification of Diseases 10th Revision* (ICD-10), skizofrenia dapat dibagi menjadi beberapa subkategori berdasarkan dengan gejala klinis utama, yaitu skizofrenia paranoid, skizofrenia hebefrenik, skizofrenia katatonik, skizofrenia tidak terdiferensiasi, depresi post-skizofrenia, skizofrenia residual, dan skizofrenia simpleks.⁶

2.1.2. Etiologi, Faktor Risiko, dan Patogenesis

Skizofrenia disebabkan karena abnormalitas pada beberapa neurotransmitter, seperti hiperaktivitas dopaminergik, serotonergik, dan alfa-adrenergik atau hipoaktivitas glutaminergik dan GABA. Genetik berperan dalam terjadinya skizofrenia, yaitu peningkatan risiko sebesar 46% pada kembar monozigot dan 40% apabila kedua orang tua mengalami skizofrenia. Beberapa gen yang terkait antara lain *neuregulin* (NGR1) yang berperan dalam sinyal glutamat dan perkembangan otak, *dysbindin*

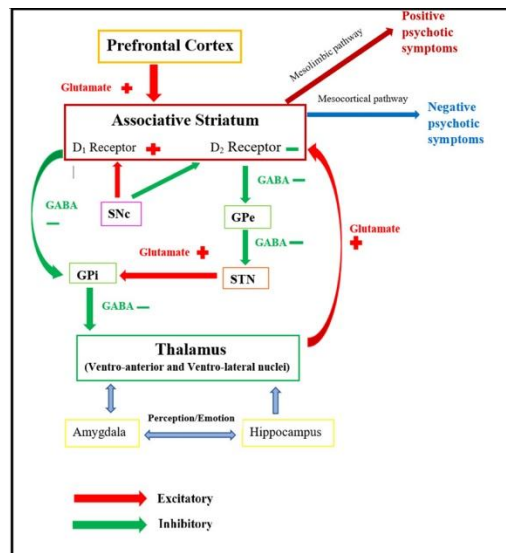
(DTNBP1) yang membantu pelepasan glutamat, serta polimorfisme *cathecolamine O-methyl transferase* (COMT) yang meregulasi fungsi dopamin. Faktor risiko terjadinya skizofrenia adalah adanya komplikasi selama persalinan dan kelahiran, perkembangan fetus yang abnormal dan berat badan lahir rendah, diabetes gestasional, preeklampsia, gawat janin, malnutrisi maternal yang berat, influenza yang dialami ibu selama kehamilan, riwayat keluarga, trauma selama masa kanak-kanak, isolasi sosial, penggunaan ganja, etnis minoritas, dan urbanisasi.⁶

Hingga saat ini belum terdapat suatu konsensus yang menyatakan patofisiologi skizofrenia, namun terdapat beberapa sistem neurotransmitter yang berkaitan dengan patofisiologi penyakit ini. Berbagai faktor risiko genetik dan lingkungan juga saling berinteraksi menghasilkan suatu jalur akhir disregulasi dopamin striatal presinaps.¹⁴ Patogenesis yang berkaitan dengan perkembangan skizofrenia terutama terkait hipotesis abnormalitas neurokimia yang menyatakan bahwa ketidakseimbangan dopamin, serotonin, glutamat, dan GABA menyebabkan manifestasi psikiatrik penyakit. Disfungsi dopamin presinaps berkaitan dengan psikosis pada skizofrenia. Hipotesis dopamin berhubungan dengan perkembangan gejala positif penyakit akibat aktivasi reseptor D2 secara berlebihan melalui jalur mesolimbik. Sementara itu, kadar dopamin yang rendah di jalur nigrostriatal menyebabkan gejala motorik melalui sistem ekstrapiramidal. Kadar dopamin mesokortikal yang rendah menyebabkan gejala negatif penyakit.^{6,13,15}

Sementara itu, hipoaktivitas glutaminergik melalui antagonis reseptor *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) juga berpengaruh terhadap eksaserbasi gejala positif dan negatif pada skizofrenia. Glutamat merupakan neurotransmitter eksitasi utama di otak dan jalur glutaminergik pada korteks, sistem limbik, dan talamus berkaitan dengan skizofrenia. Gangguan dari jalur glutaminergik menyebabkan gangguan plastisitas sinaps dan mikrosirkuit korteks, terutama adanya hipofungsi reseptor NMDA yang mencetuskan gejala pada skizofrenia.^{6,15} Jalur dopaminergik

berinteraksi erat dengan jalur glutaminergik pada tingkat sirkuit neuron dan intraselular sehingga pasien yang mengalami malfungsi pada salah satu atau kedua sistem tersebut dapat menyebabkan terjadinya skizofrenia.¹⁴

Hipotesis serotonin terhadap skizofrenia berkaitan dengan adanya *overload* serotonin pada *dorsal raphe nucleus* (DRN) yang terjadi akibat stres dan dapat mengganggu aktivitas neuron korteks pada skizofrenia. Hipotesis yang terkait GABA menunjukkan bahwa interneuron GABA-ergik berkaitan dengan supresi sistem saraf pusat dan sinkronisasi aktivitas neuron dalam persepsi, memori belajar, dan kognisi. Gangguan sinyal GABA menyebabkan ketidakseimbangan eksitasi dan inhibisi pada korteks serebral yang merupakan salah satu patomekanisme skizofrenia.¹⁵ Gambar 1 menunjukkan patomekanisme skizofrenia yang berkaitan dengan berbagai neurotransmitter pada sistem saraf pusat dengan thalamus sebagai pusat yang menerima seluruh informasi dari dan ke korteks serebri.



Gambar 1. Patomekanisme Gejala Motorik dan Psikotik pada Ganglia Basalis; stimulasi dan peningkatan aktivitas reseptor D2 yang berlebihan dalam sistem asosiatif berkaitan dengan skizofrenia¹³

2.1.3. Diagnosis dan Terapi

Diagnosis skizofrenia ditegakkan secara klinis setelah mendapatkan anamnesis psikiatrik yang menyeluruh dan melakukan eksklusi penyebab psikosis lainnya. Penilaian risiko dapat dilakukan untuk mencari risiko terjadinya penyakit dan risiko seseorang dalam menyakiti orang lain. Episode pertama sering kali terjadi pada usia dewasa muda atau remaja. Skizofrenia ditandai dengan adanya gejala positif seperti halusinasi atau waham; pembicaraan yang terdisorganisasi; gejala negatif seperti afek datar, berkurangnya ekspresi emosi; dan gangguan kognitif yaitu terganggunya memori bekerja.

Diagnosis skizofrenia ditegakkan dengan adanya gejala-gejala tersebut disertai disfungsi sosial atau pekerjaan, selama 6 bulan, dan tidak adanya diagnosis yang dapat lebih baik menggambarkan gejala yang ada. Menurut *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V)*, kriteria diagnosis skizofrenia adalah adanya minimal 2 gejala yang timbul secara signifikan selama 1 bulan. Salah satu gejala pada (1), (2), atau (3) harus ada: (1) delusi, (2) halusinasi, (3) pembicaraan yang terdisorganisasi, (4) perilaku katatonik atau terdisorganisasi, dan (5) gejala negatif (berkurangnya ekspresi emosi atau avolisi). Gejala-gejala ini terjadi selama minimal 6 bulan dan menyebabkan gangguan pada fungsionalitas seseorang.^{6,14}

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

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

- a) Thought echo, thought insertion or withdrawal, thought broadcasting
- b) Delusion of control, delusion of influence, delusion of passivity, delusion of perception.
- c) Halusinasi auditorik : suara halusinasi yang berkomentar secara terus-menerus terhadap perilaku pasien, mendiskusikan perihal pasien di

antara mereka, jenis suara halusinasi lain yang berasal dari salah satu bagian tubuh.

- d) Waham-waham menetap jenis lain yang menurut budaya setempat dianggap tidak wajar dan sesuatu yang mustahil.
- Atau paling sedikit 2 gejala di bawah ini yang harus ada secara jelas: 21
- e) Halusinasi yang menetap dari panca indra apa saja, apabila disertai baik oleh waham yang mengambang maupun setengah terbentuk tanpa kandungan afektif yang jelas, ataupun disertai oleh ide-ide berlebihan yang menetap, atau terjadi setiap hari selama berminggu-minggu atau berbulan-bulan terus-menerus.
- f) Arus pikiran yang terputus (break) atau mengalami sisipan (interpolation), yang berakibat inkoherensi atau pembicaraan yang tidak relevan atau neologisme.
- g) Perilaku katatonik
- h) Gejala-gejala “negatif”: seperti sikap sangat apatis, bicara yang jarang dan respon emosional yang menumpul atau tidak wajar, biasanya yang mengakibatkan penarikan diri dari pergaulan sosial dan menurunnya kinerja sosial, tetapi harus jelas bahwa semua hal tersebut tidak disebabkan oleh depresi atau medikasi neuroleptika.
- Adanya gejala tersebut di atas berlangsung selama kurun waktu satu bulan atau lebih (tidak berlaku untuk setiap fase nonpsikotik prodromal).
- Harus ada suatu perubahan yang konsisten dan bermakna dalam mutu keseluruhan.

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

- F20.x0 Berkelanjutan o F20.x1 Episodik dengan kemunduran
- progresif
- F20.x2 Episodik dengan kemunduran stabil 22
- F20.x3 Episodik berulang
- F20.x4 Remisi tak sempurna

- F20.x5 Remisi sempurna
- F20.x8 Lainnya
- F20.x9 Periode pengamatan kurang dari satu tahun

Tatalaksana awal psikosis akut adalah dengan pemberian obat-obatan antipsikotik generasi kedua, seperti *aripiprazole*, *olanzapine*, *risperidone*, *quetiapine*, *asenapine*, *lurasidone*, *sertindole*, *ziprasidone*, *brexpiprazole*, *molindone*, atau *iloperidone*. Sementara itu, *benzodiazepine* seperti *diazepam* atau *clonazepam* dapat digunakan untuk mengontrol gangguan perilaku dan kecemasan yang bersifat non-akut. Terapi lain yang dapat membantu adalah dengan *cognitive behavioral therapy* (CBT) untuk mengurangi gejala negatif, memperbaiki *insight*, dan mencegah relaps.⁶

2.2 Risperidone

2.2.1 Farmakokinetik Risperidone

Risperidone adalah antipsikotik atipikal novel pertama. Risperidone diperkenalkan ke pasar pada awal 1990-an, dua puluh tahun setelah pengenalan clozapine. Risperidone adalah turunan benzisoksazol. Risperidone diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian oral. Pada penelitian fase I, risperidone memperlihatkan farmakokinetik linier pada dosis antara 0,5-25 mg/hari. Risperidone dimetabolisme di hati menjadi 9-hidroksi risperidone. Profil hasil metabolitnya sama dengan komponen induknya. Kadar plasma puncak komponen induknya terlihat dalam satu jam setelah digunakan sedangkan hasil metabolitnya (9-hidroksi risperidon) dalam tiga jam. Bioavailabilitasnya hampir 100%, baik pada risperidone maupun pada 9-hidroksi risperidon. Risperidone terikat dengan protein sebanyak 90% sedangkan metabolitnya sebanyak 70%. Ekskresinya terutama melalui urin yaitu sebanyak 31% dari dosis yang digunakan. Absorpsi obat tidak dipengaruhi oleh makanan. Risperidone dimetabolisme oleh enzim hepar yaitu CYP 2D6. Waktu paruhnya bervariasi sesuai aktivitas enzim tersebut. Pada “metabolizer ekstensif”, yaitu pada sekitar 90% orang kulit putih dan 99% orang asia, waktu paruh risperidone adalah

sekitar tiga jam. Metabolitnya, 9-hidroksi risperidone, dimetabolisme lebih lambat oleh oksidatif N-dealkilasi. Sebaliknya, “metabolizer buruk” memetabolisme risperidone terutama melalui jalur oksidatif dan waktu paruhnya dapat lebih dari 20 jam.^{15,16}

2.2.2 Farmakodinamika Risperidone

Risperidone bekerja sebagai antagonis poten pada serotonin (terutama 5-HT) dan dopamin D2. Afinitasnya terhadap reseptor α_1 dan α_2 juga tinggi tetapi terhadap α -adrenergik atau muskarinik afinitasnya lebih rendah. Afinitas risperidone terhadap 5-HT_{2A} adalah 1020 kali lebih kuat bila dibandingkan dengan terhadap reseptor D₂. Pada in vivo, ikatan terhadap reseptor D₂ terjadi pada dosis 10 kali lebih tinggi bila dibandingkan dengan ikatan terhadap reseptor 5-HT_{2A}. Afinitas terhadap reseptor 5-HT_{2A} adalah 100 kali lebih kuat bila dibandingkan dengan terhadap sub tipe reseptor serotonin lainnya. Metabolitnya, 9-hidroksirisiperidon, mempunyai afinitas yang sama dengan komponen induknya. Baik risperidone maupun metabolitnya, memperlihatkan afinitas yang tinggi pada reseptor 5-HT_{2A} pada jaringan otak tikus. Pada manusia terlihat pula pada sel COS-7. Ikatan risperidone terhadap reseptor 5-HT_{2A} adalah 20 kali lebih tinggi bila dibandingkan dengan clozapine dan 170 kali bila dibandingkan dengan haloperidol (Kusumawardani AAA et al., 2011; Eggers A; 2013). Afinitas risperidone dan 9-hidroksirisiperidon terhadap dopamin D₄ dan D₂ sama kuatnya bila dibandingkan dengan clozapin dan haloperidol. Tidak ada afinitas risperidone terhadap reseptor asetilkolin muskariniksedangkan terhadap histaminergik H, derajat afinitasnya adalah sedang. Afinitas risperidone terhadap reseptor α_2 adrenergik relatif lebih tinggi tetapi terhadap reseptor α_1 adrenergik adalah sebanding dengan clorpromazine dan 5-10 kali lebih kuat bila dibandingkan dengan clozapin. Penelitian yang menggunakan positron emission tomography (PET), dilakukan 12-14 jam setelah dosis terakhir risperidone, menunjukkan bahwa okupansi reseptor D₂ berkisar antara 63%-89%. Okupansi D₂

dengan risperidone, dosis 0,8 mg, adalah 50%. Subjek yang menggunakan risperidone 6 mg/hari memperlihatkan rerata okupansi D2 sekitar 79%. Derajat okupansi yang sama terjadi pada olanzapine dengan dosis 30mg/hari. Pada beberapa subjek, besarnya okupansi ini dapat melebihi ambang terjadinya EPS. Okupansi 5-HT_{2A} lebih besar dari 95% terjadi pada risperidone dengan dosis 2-4mg/hari. Penelitian preklinik menunjukkan bahwa kemampuannya mengantagonis dopamin sama kuatnya dengan haloperidol tetapi dalam menginduksi terjadinya katalepsi, kemampuannya kurang bila dibandingkan dengan haloperidol. Oleh karena itu, efek samping ekstrapiramidal lebih ringan pada risperidone bila dibandingkan dengan haloperidol dan bermanfaat dalam mengatasi gejala negatif pada skizofrenia. Penelitian yang menggunakan PET menunjukkan bahwa 5-HT₂ sesuai dengan yang dibutuhkan untuk memberikan efek terapeutik^{17,18}

2.2.3 Dosis dan Interaksi Risperidone Pada Skizofrenia

Untuk preparat oral, risperidone tersedia dalam dua bentuk sediaan yaitu tablet dan cairan. Dosis awal yang dianjurkan adalah 2 mg/hari dan besoknya dapat dinaikkan menjadi 4 mg/hari. Sebagian besar ODS membutuhkan 4-6 mg/hari. Bila ODS memperlihatkan agitasi, dianjurkan untuk memberikan terapi tambahan lorazepam 2 mg/hari sampai agitasinya terkendali. Perbaikan dengan risperidone terlihat dalam delapan minggu pertama. Apabila respon risperidone tidak adekuat, dianjurkan untuk menaikkan dosis hingga 8 mg/hari. Responnya lebih cepat daripada haloperidol. Risperidone bisa diberikan sekali sehari dan efektivitasnya sama dengan pemberian dua kali per hari. Dosis untuk orang tua atau penderita parkinson adalah 1 mg/hari atau lebih kecil untuk mencegah terjadinya efek samping. Fluoksetin dan paroksetin menghambat enzim CYP2D6. Kedua obat ini memblokir konversi risperidone menjadi metabolitnya sehingga kadar risperidone dapat meningkat. Sebaliknya, carbamazepin menginduksi enzim CYP2D6 sehingga menurunkan

konversi risperidone menjadi metabolit 9-hidroksi risperidon. Oleh karena itu, apabila risperidone diberikan bersamaan dengan carbamazepin, dosis risperidone harus ditingkatkan. Peningkatan konsentrasi plasma risperidone dapat meningkatkan risiko efek samping, misalnya terjadi simtom ekstrapiramidal. Risperidone merupakan inhibitor lemah enzim CYP2D6 sehingga pengaruhnya terhadap klirens obat lain tidak begitu bermakna. Orang tua, orang dengan metabolisme buruk, membutuhkan dosis yang lebih rendah (50%-60%).¹⁷⁻¹⁹

2.3 Kadar Ferritin

2.3.1 Definisi Ferritin

Ferritin adalah protein yang memiliki fungsi utama sebagai tempat penyimpanan besi dalam tubuh. Struktur ferritin terdiri dari 24 subunit protein yang membentuk bola, yang dapat menyimpan besi dalam bentuk ferrioksida. Ferritin ditemukan di berbagai bagian tubuh, termasuk hati, limpa, sumsum tulang, dan otot, serta dalam jumlah kecil dalam darah. Ferritin memainkan peran penting dalam menjaga keseimbangan besi, dengan menyimpan besi yang tidak digunakan dan melepaskannya saat tubuh membutuhkannya untuk proses biologis, seperti pembentukan hemoglobin dan fungsi enzim yang bergantung pada besi.²⁰

Selain peran utamanya dalam penyimpanan besi, ferritin juga berfungsi untuk melindungi tubuh dari efek toksik besi. Besi yang berlebih dalam tubuh dapat menghasilkan radikal bebas yang berbahaya dan menyebabkan kerusakan sel. Dengan menyimpan besi dalam bentuk yang tidak reaktif, ferritin mencegah besi berlebih menghasilkan radikal bebas yang dapat merusak sel-sel tubuh. Ini menunjukkan betapa pentingnya ferritin dalam pengaturan dan pengelolaan kadar besi untuk mencegah keracunan besi.²⁰

Ferritin juga berfungsi sebagai protein fase akut dalam respon tubuh terhadap inflamasi dan infeksi. Pada kondisi inflamasi, kadar ferritin dalam

darah cenderung meningkat, yang menjadikannya biomarker yang berguna untuk mendiagnosis penyakit yang terkait dengan peradangan, seperti infeksi atau gangguan autoimun. Oleh karena itu, ferritin tidak hanya berperan dalam pengelolaan besi, tetapi juga berhubungan erat dengan proses imunologis tubuh.²⁰ Ferritin serum terdapat di semua sel tubuh. Nilai normal umumnya 12 – 300 ng/mL untuk laki-laki dan 12 – 150 ng/mL untuk perempuan.⁵⁵

2.3.2 Fungsi Ferritin

Ferritin memiliki beberapa fungsi penting dalam tubuh manusia, yang sangat terkait dengan pengelolaan besi. Berikut adalah empat fungsi utama ferritin: ²¹

1. **Penyimpanan Besi:** Ferritin berfungsi sebagai tempat penyimpanan besi yang dapat dilepaskan ketika tubuh membutuhkan besi untuk berbagai proses biologi, seperti produksi hemoglobin dalam sel darah merah. Ferritin menyimpan besi dalam bentuk ferrioksida yang tidak berbahaya, sehingga mencegah kerusakan akibat kelebihan besi.
2. **Pengaturan Keseimbangan Besi:** Ferritin memainkan peran utama dalam menjaga keseimbangan besi dalam tubuh. Ketika kadar besi dalam tubuh berkurang, ferritin akan melepaskan besi yang disimpannya untuk memenuhi kebutuhan tubuh, sedangkan ketika besi berlebih, ferritin akan menyimpannya dalam jumlah yang aman untuk mencegah keracunan besi.
3. **Peran dalam Respon Inflamasi:** Ferritin juga berfungsi sebagai protein fase akut yang diproduksi dalam tubuh sebagai respons terhadap peradangan. Kadar ferritin yang tinggi dapat menjadi indikator adanya peradangan atau infeksi dalam tubuh, sehingga sering digunakan sebagai biomarker untuk kondisi inflamasi dan penyakit kronis.

4. **Proteksi dari Keracunan Besi:** Ferritin berperan penting dalam melindungi tubuh dari keracunan besi, dengan mengikat besi dalam bentuk yang tidak reaktif. Hal ini mencegah besi berlebih menghasilkan radikal bebas yang dapat merusak sel dan jaringan tubuh.

2.4 Zat Besi (FE)

Zat besi merupakan salah satu mikronutrien yang esensial dalam tubuh organisme dan merupakan komponen dari hemoglobin yang penting untuk pengantaran oksigen ke seluruh sel tubuh. Zat besi juga dibutuhkan untuk viabilitas sel karena merupakan protein yang dibutuhkan untuk sintesis DNA, proliferasi sel, dan metabolisme energi. Zat besi juga merupakan zat yang berperan dalam berbagai fungsi neurologis di otak, seperti sintesis neurotransmitter, mielinisasi neuron, fungsi mitokondria, dan transfer elektron. Oleh karena itu, jumlah zat besi yang cukup dalam tubuh penting untuk proses perkembangan otak serta berperan sebagai kofaktor dalam enzim *tryptophan hydroxylase* dan *tyrosine hydroxylase* yang menghasilkan serotonin, dopamin, dan norepinefrin. Berkurangnya jumlah zat besi pada tahap perkembangan tertentu dapat menyebabkan perubahan jangka panjang dalam neurotransmisi *monoamine*, toksisitas selular dan kerusakan neuronal melalui pembentukan radikal bebas dan peroksidasi membran lipid, serta disfungsi fungsi motorik dan kognitif.^{2,8,9,22}

Cadangan zat besi dalam tubuh terutama disimpan dalam bentuk *ferritin*. *Ferritin* merupakan suatu molekul intraselular dan disekresikan dalam jumlah kecil dalam plasma. Kadar *ferritin* dalam plasma berada dalam suatu keseimbangan dengan cadangan zat besi dalam jaringan dan konsentrasinya akan berkurang lebih cepat pada kondisi defisiensi zat besi. Konsentrasi *ferritin* dalam serum berkorelasi positif dengan total cadangan zat besi dalam tubuh tanpa adanya faktor lain yang mungkin dapat mempengaruhi, seperti inflamasi. Oleh karena itu, konsentrasi *ferritin* yang rendah dalam serum merupakan salah satu indikator yang non-invasif dan sensitif terhadap defisiensi zat besi.²³

Suplementasi zat besi diberikan pada kondisi tubuh yang mengalami defisiensi zat besi dan tidak dapat melakukan sintesis hemoglobin. Suplementasi zat besi berperan dalam menggantikan cadangan zat besi dan mencetuskan terjadinya eritropoiesis dan transpor oksigen dalam tubuh. transpor zat besi terjadi melalui *divalent metal transporter 1* (DMT1) melalui membran sel yang akan bergabung dan tersimpan dalam bentuk *ferritin* pada makrofag. Bentuk ini akan diubah menjadi ion Fe^{2+} yang mudah diabsorpsi dan disimpan dalam bentuk *transferrin* dalam berbagai jaringan tubuh, termasuk sumsum tulang.²²

Tingkat defisiensi zat besi tidak dapat digambarkan melalui pemeriksaan darah rutin sehingga kadar zat besi perlu dinilai dengan memeriksa panel zat besi, yang terdiri dari *serum iron*, *serum ferritin*, *serum transferrin* atau *total iron-binding capacity* (TIBC), dan *calculated transferrin saturation* (TSAT). Kondisi defisiensi zat besi didiagnosis apabila kadar *ferritin* kurang dari 30 ng/mL tanpa memandang jumlah konsentrasi hemoglobin atau kondisi yang mendasari, yang dikonfirmasi dengan kadar TSAT yang rendah. Kondisi defisiensi zat besi perlu diterapi dengan suplementasi zat besi karena pemberian diet tunggal tidak cukup dalam memenuhi cadangan zat besi tubuh.²²

Suplementasi zat besi dapat dalam bentuk oral atau intravena. Suplementasi besi oral merupakan cara yang efektif, aman, tidak mahal, mudah diperoleh, dan mudah diberikan. Suplementasi oral tersebut direkomendasikan untuk orang dewasa dengan anemia yang tidak berat serta tidak memiliki kondisi komorbiditas, seperti kehamilan, *inflammatory bowel conditions*, pembedahan gaster, atau penyakit ginjal kronis. Pada kondisi anemia sangat berat atau pasien memiliki gejala komorbiditas, preparat intravena merupakan pilihan terapi yang lebih baik. Belum terdapat rekomendasi mengenai dosis zat besi, namun dosis maksimum zat besi per oral yang dapat diabsorpsi adalah *elemental iron* sebesar 25 mg per hari. Jumlah hingga 20 mg/kg zat besi elemental biasanya dapat ditoleransi dengan baik, tetapi mungkin memiliki gejala GI ringan. Jumlah antara 20

hingga 60 mg/kg bersifat toksik ringan hingga sedang, dan lebih dari 60 mg/kg dapat menyebabkan gejala dan morbiditas parah akibat kegagalan sirkulasi.^{22, 24} Tabel 1 menunjukkan preparat suplementasi zat besi yang tersedia

Tabel 1. Tipe Suplementasi Zat Besi

Suplementasi	Isi <i>elemental iron</i>	Efikasi/biaya	Efek Samping
<i>Ferrous sulfate</i>	20-30% <i>elemental iron</i> per miligram <i>ferrous sulfate</i>	Tidak mahal, paling sering ditemukan	Konsumsi dengan makanan dapat meningkatkan tolerabilitas, namun menurunkan absorpsi 40-66%
<i>Ferrous gluconate</i>	10-14% <i>elemental iron</i> per miligram <i>fumarate</i>	Lebih mahal dibandingkan <i>ferrous sulfate</i>	Sering dijual dalam bentuk cairan; lebih mudah diabsorpsi dibandingkan tablet <i>ferrous sulfate</i> . Butuh dosis tinggi karena mengandung <i>elemental iron</i> yang lebih sedikit
<i>Ferrous fumarate</i>	33% <i>elemental iron</i> per miligram <i>ferrous fumarate</i>	Efikasi serupa dengan <i>ferrous sulfate</i> dan <i>ferrous gluconate</i>	Efek samping serupa dengan <i>ferrous sulfate</i> dan <i>ferrous gluconate</i>
<i>Iron protein succinylate</i>	<i>Ferric iron</i> terikat pada protein dan memisahkannya dengan <i>elemental iron</i> di usus	Harga lebih mahal	Efek samping gastrointestinal yang lebih minimal
<i>Ferrous bisglycinate</i>		Harga lebih mahal	Efek samping gastrointestinal yang lebih minimal

Efek samping dari suplementasi zat besi dapat terjadi pada 70% pasien, antara lain *metallic taste*, mual, muntah, kembung, diare, nyeri

epigastrium, konstipasi, dan feses berwarna hitam. Suplemen besi yang berbentuk cair dapat mengurangi efek samping tersebut. Suplemen zat besi tidak boleh dikonsumsi bersama dengan makanan, suplemen kalsium, antasida, kopi, teh, atau susu karena dapat mengganggu penyerapan.²²

2.5. Hubungan Zat Besi dan Gejala Skizofrenia

2.5.1. Mekanisme Perubahan Kadar Zat Besi dalam kaitannya dengan Gejala Skizofrenia

Penelitian menunjukkan pentingnya zat besi dalam fungsi otak. Defisiensi zat besi pada perempuan yang hamil berkaitan dengan gangguan neuropsikologis yang signifikan pada neonatus.⁹ Zat besi berperan dalam berbagai proses neurologis, antara lain sintesis neurotransmitter, mielinisasi neuron, transportasi oksigen, proliferasi sel, metabolisme energi, fungsi mitokondria, dan transfer elektron yang ada di otak sehingga berperan dalam perkembangan otak. Zat besi juga berperan sebagai kofaktor yang penting dalam enzim *tryptophan hydroxylase* dan *tyrosine hydroxylase* yang menghasilkan serotonin, dopamin, dan norepinefrin. Dalam penelitian pada tikus, defisit *monoamine* akibat defisiensi zat besi dapat persisten hingga pada masa dewasa sehingga perlu pencegahan defisiensi besi selama kehamilan dan masa kanak-kanak. Berkurangnya jumlah zat besi pada tahap perkembangan tertentu dapat menyebabkan perubahan jangka panjang dalam neurotransmisi *monoamine*, toksisitas selular dan kerusakan neuronal melalui pembentukan radikal bebas dan peroksidasi membran lipid, serta disfungsi fungsi motorik dan kognitif.^{2,8,9,16} Dopamin penting dalam meregulasi kognisi, emosi, *reward*, *pleasure*, gerakan, dan pelepasan hormon. Jaringan striatal dengan dopamin sebagai neurotransmitter utama berkaitan dengan proses kognitif dan emosional yang lebih tinggi, perilaku termotivasi, afek positif, fungsi motorik, dan proses yang berkaitan dengan *reward*. Defisiensi zat besi berkaitan dengan perubahan jaringan striatal dan ganglia basalis melalui penurunan densitas reseptor D1 dan D2,

peningkatan konsentrasi dopamin ekstraselular, serta penurunan densitas dopamine.²⁵

Penelitian terbaru menunjukkan terdapat hubungan antara defisiensi besi atau kadar *ferritin* yang rendah dengan gangguan psikiatri seperti depresi, kecemasan, dan skizofrenia.⁹ Defisiensi besi pada otak terjadi sebelum terjadinya defisiensi besi pada sel darah merah selama keseimbangan besi negatif yang progresif.² Penelitian prospektif Mikami *et al* tahun 2022 menunjukkan bahwa suplementasi zat besi dapat memperbaiki gejala psikologis yang berkaitan dengan kadar *ferritin* yang rendah dalam darah, seperti konsentrasi yang buruk, kecemasan, depresi, tidak ada energi, dan/atau iritabilitas.²³

Penelitian Kim *et al* tahun 2018 menemukan hubungan antara defisiensi zat besi dengan gejala negatif yang lebih berat pada 121 pasien yang mengalami psikosis episode pertama. Dalam penelitian tersebut disebutkan bahwa defisiensi zat besi dapat mengubah transmisi dopamin pada otak yang berkaitan dengan gejala negatif skizofrenia yang lebih menonjol. Penurunan jumlah zat besi dalam serum berkaitan dengan gejala psikotik dan katatonik akut melalui gangguan transmisi dopaminergik dan serotoninergik pada berbagai area sistem saraf pusat, termasuk striatum dan korteks prefrontal.²

Terdapat beberapa mekanisme yang menyebabkan gejala negatif skizofrenia pada kondisi defisiensi zat besi. Gejala negatif skizofrenia yang terjadi tersebut dikaitkan dengan penurunan aktivitas dopamin. Zat besi sebagai kofaktor dari *tyrosine hydroxylase* bekerja sebagai suatu enzim sintesis dopamin. Penurunan kadar zat besi pada otak menurunkan ketersediaan zat besi pada neuron dopamin dan menurunkan aktivitas dopamin pada sistem saraf pusat. Berkurangnya jumlah zat besi juga menyerupai kondisi blokade reseptor dopamin tipe 2 (D2) pada berbagai penelitian pada hewan. Defisiensi zat besi dapat mengubah fungsi reseptor D2 karena zat besi sendiri merupakan bentuk dari reseptor D2. Kadar zat besi dalam serum yang rendah juga menyebabkan hipofungsi reseptor D2

yang menjadi faktor predisposisi pasien dengan skizofrenia dengan gejala negatif dan akatisia. Defisiensi zat besi mengubah neurotransmisi dopaminergik, meningkatkan konsentrasi dopamin ekstraselular, serta menurunkan aktivitas transporter dopamin dan reseptor D2 pada striatum. Hal tersebut merupakan jalur transmisi dopamin yang penting sehingga disfungsi dopaminergik striatal berkaitan dengan disregulasi dopaminergik kortikal. Oleh karena itu, defisiensi zat besi berkaitan dengan disregulasi dopamin korteks yang menyebabkan gejala negatif pada skizofrenia.²

Mekanisme berikutnya berkaitan dengan hipoferemia, yang merupakan penurunan jumlah zat besi *non-heme* yang bersirkulasi dalam darah dan dimediasi oleh sitokin. Kondisi ini merupakan respons umum dari terjadinya infeksi sistemik atau gangguan inflamasi generalisata. Hipoferemia yang dicetuskan oleh inflamasi dapat mengganggu perkembangan otak sehingga menyebabkan defek fungsional pada dewasa dan mekanisme ini terutama berkaitan dengan etiologi skizofrenia pada infeksi selama masa gestasional. Inflamasi prenatal menyebabkan gangguan perkembangan dan fungsi dopamin mesolimbik.²

Jalur mesokortikal melibatkan sirkuit frontal-striatal dan fungsi dopamin. Striatum akan mengirimkan sinyal dopamin pada korteks prefrontal dan mengontrol fungsi eksekutif, atensi, memori bekerja, penyimpanan memori, regulasi emosi, dan motivasi. Defisiensi zat besi dini mengganggu fungsi dopamin pada sirkuit prefrontal-striatal dan berkaitan dengan fungsi neurokognitif yang lebih buruk.²⁵

Jalur mesolimbik merupakan jalur yang menghubungkan area tegmental ventral pada area mesensefalon dengan ventral striatum ganglia basalis pada otak. Dopamin pada jalur mesolimbik berkaitan dengan aktivasi dan inhibisi perilaku, afek positif, dan *reward*. Perubahan pada area ini menyebabkan gangguan sosial dan emosional, seperti peningkatan perilaku kekhawatiran, menurunnya afek positif, serta berkurangnya respons terhadap keterlibatan sosial. Perubahan ini ditemukan pada anak dengan defisiensi zat besi.^{25,26}

Jalur nigrostriatal merupakan sistem yang menghubungkan substansia nigra dan striatum dan berkaitan dengan kontrol gerakan dan regulasi. Anak dengan defisiensi zat besi dengan atau tanpa anemia dapat mengalami gangguan koordinasi motorik, seperti kedipan mata yang spontan, gangguan proses belajar, dan perubahan perilaku sosial. Sementara itu, dopamin dari hipotalamus dapat berperan dalam inhibisi pelepasan prolaktin pada hipofisis anterior melalui reseptor D2. Prolaktin serum merupakan indikator perifer dari fungsi dopaminergik sentral. Keterlibatan pada jalur *tuberohypophyseal* tersebut berkaitan dengan disregulasi prolaktin jangka panjang. Disregulasi prolaktin kompleks dan dapat melibatkan neurotransmitter lain seperti serotonin.^{25,26}

Penelitian Xu *et al* tahun 2021 menunjukkan bahwa terdapat penurunan konsentrasi zat besi pada nukleus substansia nigra pada pasien skizofrenia episode pertama. Sintesis dan sinyal neurotransmitter sangat bergantung pada transpor elektron yang dimediasi oleh zat besi. Pemeriksaan dengan menggunakan *mapping* regional menunjukkan bahwa sebagian besar zat besi pada otak mengandung zat besi yang tersimpan dalam bentuk *ferritin* dan zat besi *ferrous* yang berperan sebagai hemoglobin yang mentranspor oksigen. Homeostasis metabolisme zat besi penting dalam mempertahankan integritas sirkuit neurokimia, terutama sistem monoaminergik, glutaminergik, dan sistem GABA. Disregulasi tersebut yang berkaitan erat dengan gangguan neuropsikiatri, termasuk skizofrenia. Deposit zat besi yang berlebihan dapat meningkatkan pembentukan radikal bebas dan berkontribusi terhadap stres oksidatif. Sementara itu, menurunnya jumlah zat besi dapat mengganggu perkembangan saraf dan menyebabkan perubahan neurotransmisi jangka panjang.¹⁴

Penelitian Famitafreshi *et al* tahun 2020 menunjukkan bahwa defisiensi zat besi pada hipokampus dan korteks prefrontal tikus jantan berkaitan dengan gejala isolasi sosial dan gejala menyerupai skizofrenia. Korteks prefrontal dan hipokampus merupakan dua regio otak yang saling

berhubungan dan telah diteliti berkaitan dengan fungsi emosional dan kognitif. Zat besi merupakan modulator neuron yang mengandung dopamin yang berperan penting terhadap skizofrenia. Gangguan metabolisme zat besi pada stadium awal kehidupan berkaitan dengan efek samping permanen melalui perubahan metabolisme neurotransmitter sehingga menyebabkan gejala skizofrenia.²⁷

Peroksidasi lipid yang dicetuskan oleh zat besi dapat menghambat sintesis dopamin, sementara aktivitas dari *monoamine oxidase B* (MAO-B) berperan dalam mengkatalisis degradasi dopamin pada korteks orang dewasa dan ditingkatkan dengan zat besi. Hal ini yang mendasari mekanisme antara akumulasi zat besi dan hipodopaminergik korteks pada skizofrenia.¹² Zat besi juga mempengaruhi ekspresi gen yang berkaitan dengan perkembangan hipokampus sehingga defisiensi zat besi berkaitan dengan defisit kognitif pada skizofrenia yang melibatkan beberapa domain seperti atensi, memori bekerja, memori dan pembelajaran verbal, serta fungsi eksekutif akibat gangguan pada hipokampus.^{27,28}

Defisiensi zat besi menyebabkan mielinisasi otak yang buruk dan gangguan metabolisme *monoamine*, glutamat, dan GABA yang berperan dalam timbulnya gejala emosional pada skizofrenia seperti afek datar, anhedonia, dan avolisi akibat gangguan neurotransmitter pada korteks prefrontal.²⁰ Perubahan neurotransmitter *monoamine* dan abnormalitas mielinisasi substansia alba, modifikasi metabolisme dopamin, serta abnormalitas homeostasis glutamat dan GABA berperan dalam kejadian gangguan emosional dan perilaku pada defisiensi zat besi.¹¹ Proses neuroinflamasi, stres oksidatif, dan peroksidasi lipid dapat mengubah plastisitas sel dan mencetuskan gangguan pada substansia nigra. Hal tersebut bersama dengan peningkatan stimulasi dopamin pada jalur mesokortikal mencetuskan maturasi otak abnormal pada perjalanan awal penyakit skizofrenia dan dalam hubungannya dengan zat besi. Namun, penelitian Lotan *et al* tahun 2023 menunjukkan bahwa terdapat peningkatan kadar zat besi pada pasien dengan skizofrenia, namun kadar *ferritin* yang

merupakan bentuk *redox* inaktif menurun secara paradoks. *Uncoupling* antara zat besi dan *ferritin* tersebut dapat mengubah zat besi jaringan yang bebas dan reaktif secara kimia pada area korteks pasien dengan skizofrenia.¹²

Sebuah mekanisme tambahan yang berkaitan dengan skizofrenia dan peranan zat besi dalam sinyal neuron berkaitan dengan *cross-talk* antara reseptor NMDA dan zat besi. Reseptor NMDA dapat memediasi homeostasis zat besi neuronal, sementara zat besi menurunkan eksitabilitas yang bergantung pada reseptor NMDA.¹² Sementara itu, penelitian Insel *et al* tahun 2008 dan Sorensen *et al* tahun 2011 juga menunjukkan terdapat hubungan signifikan antara defisiensi zat besi pada maternal dan risiko terjadinya gangguan spektrum skizofrenia pada anaknya. Paparan intrauterus terhadap kadar hemoglobin maternal yang rendah berkaitan dengan peningkatan kejadian *schizophrenia spectrum disorders* (SSD) pada keturunannya sebesar 1,6 hingga 4 kali lipat. Semakin rendah konsentrasi hemoglobin maternal, semakin tinggi pula kejadian dari SSD. Hal ini berkaitan dengan 2 mekanisme penyebab, yaitu efek langsung zat besi pada perkembangan otak dan jalur tidak langsung yang melibatkan kehamilan dan komplikasi obstetri. Zat besi merupakan suatu koenzim sintesis dopamin sehingga defisiensi zat besi mengubah densitas reseptor dopamin dan aktivitas dopamin. Zat besi juga merupakan kofaktor penting dalam sintesis lipid dan kolesterol yang merupakan nutrisi dalam perkembangan otak. Pada pasien skizofrenia, ditemukan abnormalitas pada mielin dan oligodendrosit yang persisten akibat defisiensi zat besi. Sementara itu, gangguan skizofrenia akibat defisiensi zat besi pada maternal berkaitan dengan anemia maternal yang merupakan faktor risiko terjadinya *outcome* kehamilan yang buruk.^{28,29}

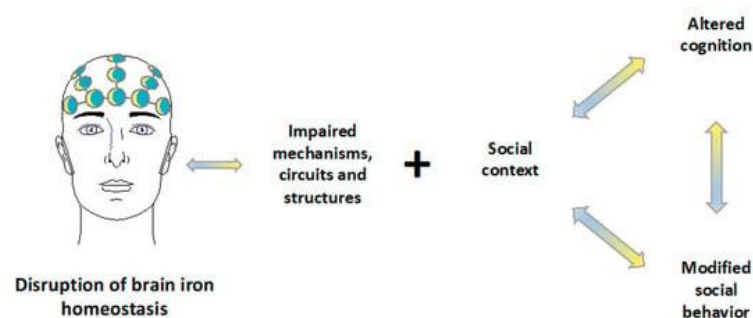
2.5.2. Suplementasi Zat Besi pada Skizofrenia

Berbagai penelitian telah menemukan hubungan antara status zat besi yang rendah dengan gangguan psikiatrik pada skizofrenia sehingga suplementasi zat besi merupakan salah satu tatalaksana potensial. Gejala

negatif pada skizofrenia merupakan tantangan yang signifikan dalam mencapai *outcome* dan pemulihan yang baik karena tatalaksana saat ini hanya dapat memberikan manfaat menengah.² Sebuah laporan kasus oleh Cotter *et al* tahun 2007 menunjukkan bahwa terapi zat besi intravena berperan dalam mengurangi gejala akatisia pada pasien skizofrenia dan defisiensi zat besi yang tidak berespons terhadap intervensi standar. Terapi zat besi intravena dengan *ferrous sucrose* intravena 400 mg memberikan respons yang dramatis.³⁰

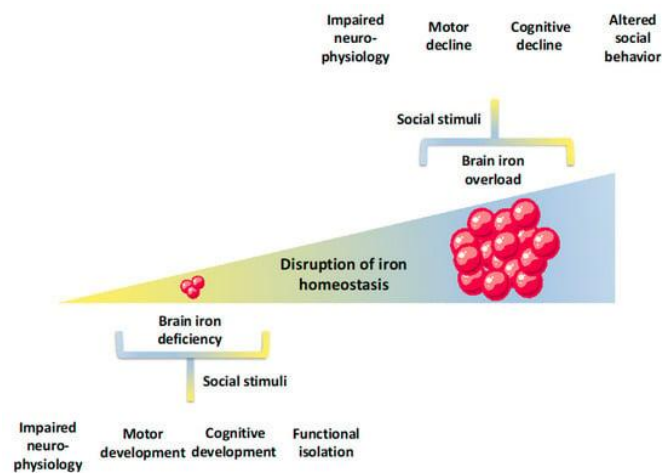
Berbagai penelitian observasional menemukan risiko psikosis pada ibu hamil yang mengalami malnutrisi, terutama defisiensi zat besi. Penelitian Murray-Kolb *et al* tahun 2007 menunjukkan bahwa terapi suplementasi zat besi dapat memperbaiki fungsi kognitif.³¹ dan mungkin berperan dalam menurunkan risiko skizofrenia terutama selama periode prenatal.^{28,32} Kombinasi terapi antara antipsikotik dan suplementasi besi bermanfaat dalam mengurangi psikopatologi pasien dengan skizofrenia.²⁷ Selain itu, penggunaan antipsikotik jangka panjang, seperti *haloperidol* dan *risperidone* dapat berdampak negatif terhadap status zat besi akibat efek kelasi dan stres oksidatif sehingga berperan dalam perkembangan anemia defisiensi besi pada pasien skizofrenia.^{34,35} Oleh karena itu, pemberian antipsikotik pada anak dan remaja perlu dipantau cadangan zat besinya dan dipertimbangkan pemberian suplementasi besi.³⁵

2.5.3. Kerangka Hubungan Zat Besi dengan Gejala Skizofrenia



Gambar 2, Dampak gangguan homeostasis zat besi pada otak¹⁹

Berikut ini beberapa kerangka hubungan zat besi dengan gejala skizofrenia. Disregulasi metabolisme zat besi pada otak dapat memengaruhi mekanisme neurofisiologis (seperti sintesis dan metabolisme neurotransmitter, mielinisasi akson, transmisi neural), sirkuit neuron (jalur dopaminergik mesokortikal, mesolimbik, nigrostriatal, dan *tuberohypophyseal* dopaminergik), dan struktur otak. Gangguan homeostasis zat besi pada otak berkaitan dengan perubahan fungsi kognitif (fungsi eksekutif, atensi, memori) dan perubahan perilaku sosial (perilaku isolasi, kekhawatiran, dan keragu-raguan).²⁶ Kerangka ini dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Hubungan antara defisiensi dan overload zat besi pada otak²⁶

Sementara itu, Gambar 3 menunjukkan hubungan antara defisiensi dan *overload* zat besi pada otak. Pada Gambar 3 dapat dilihat bahwa defisiensi zat besi pada otak berkaitan dengan gangguan mekanisme neurofisiologis, seperti gangguan motorik dan kognitif (gangguan koordinasi motorik, fungsi eksekutif, atensi, dan memori yang buruk). Hal tersebut dapat memengaruhi fungsi sosial yang dapat menyebabkan isolasi fungsional. Sementara itu, mekanisme neurofisiologis yang berkaitan dengan *overload* zat besi terutama berkaitan dengan peningkatan stres

oksidatif dan kematian sel neuron yang berkaitan dengan penurunan fungsi motorik dan kognitif (fungsi motorik melambat, hilangnya memori, dan gangguan fungsi pengambilan keputusan).²⁶

2.6 PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)

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.³⁶

Skala terdiri dari 7 angka untuk menilai 30 butir gejala dengan derajat beratnya masing-masing. Skala penilaian diberikan definisi 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, ketidakkooperatifan, 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.³⁶

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 :

1. Perbaikan minimal : penurunan skor $\pm$ 19-28%,
2. Perbaikan sedang : penurunan skor $\pm$ 29- 40%,
3. Perbaikan banyak : penurunan skor $\pm$ 40-53%,
4. Perbaikan sangat banyak : penurunan skor $\pm$ 53-71%.

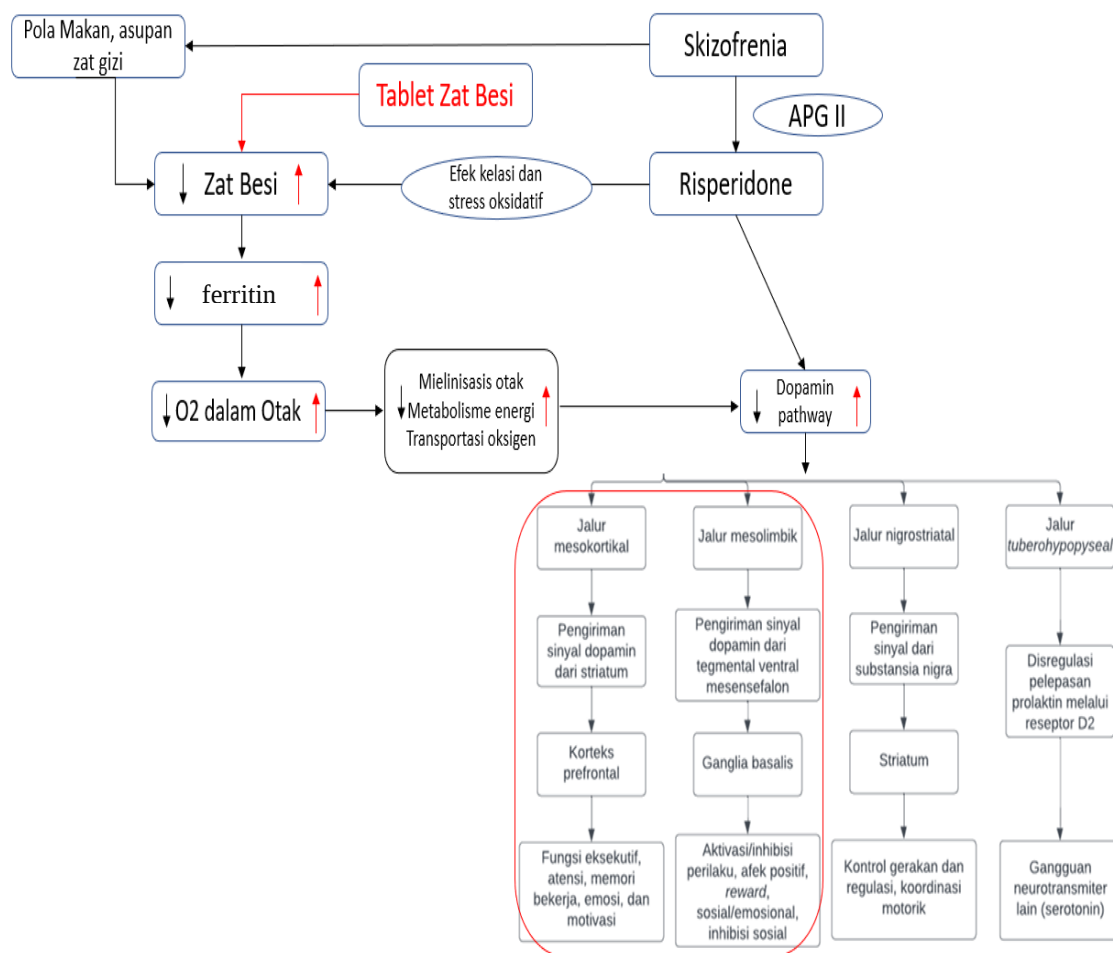
Selain itu, penilaian perbaikan klinis atau keberhasilan terapi dapat pula dilihat dari penurunan kriteria sakit berdasarkan skor total PANSS.³⁷ Penurunan skor total PANSS dihitung dengan menggunakan rumus :³⁸

$$100 \% - \left[\frac{\text{PANSS Akhir}-30}{\text{PANSS Awal}-30} \times 100\% \right]$$

KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP

3.1 Kerangka Teori

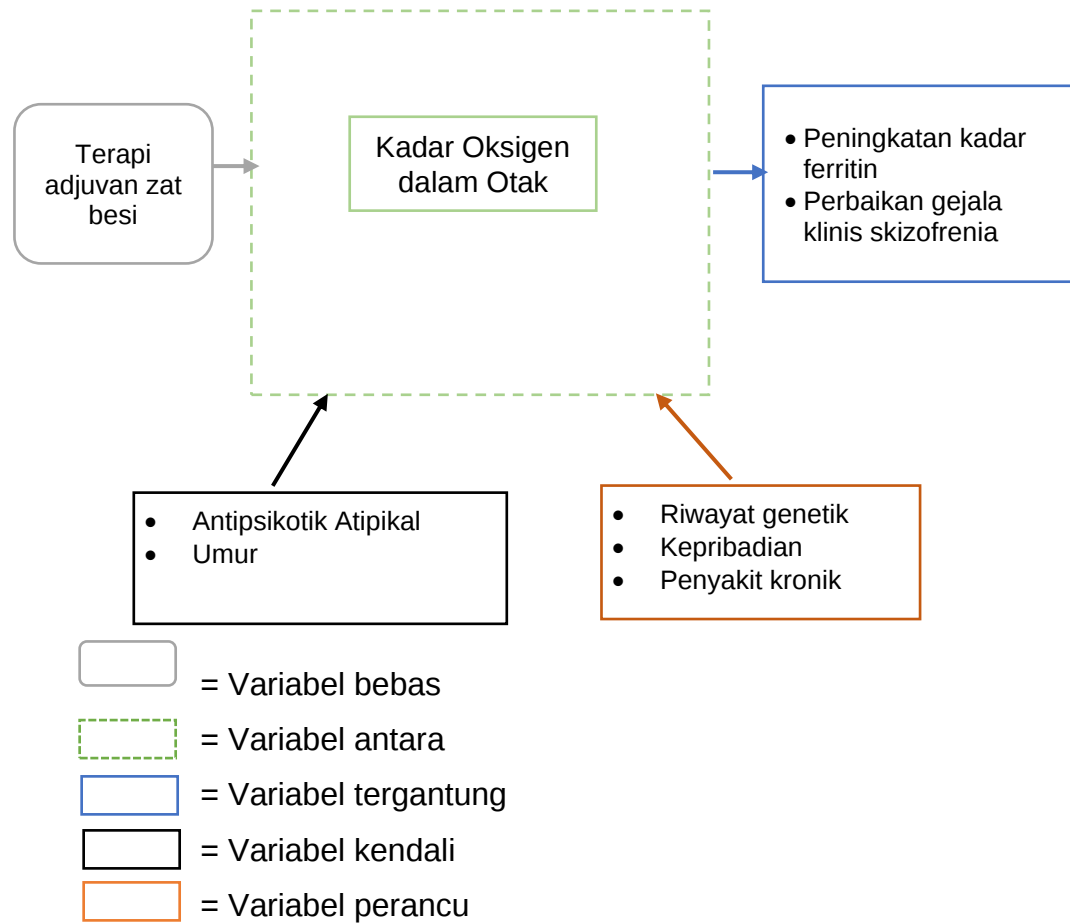
Berdasarkan teori yang telah dipaparkan dan ditelaah dari berbagai sumber, maka kerangka teori yang berhubungan dengan penelitian ini dapat dijabarkan pada skema berikut :



Bagan 1. Kerangka Teori

3.2 Kerangka Konsep

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



Bagan 2. Kerangka Konsep