

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Skizofrenia merupakan penyakit gangguan jiwa kronis yang umum terjadi di masyarakat (Patel et al., 2014). Riset Kesehatan Dasar tahun 2023 menunjukkan, prevalensi skizofrenia/psikosis di Indonesia sebanyak 6,7 per 1000 rumah tangga. Selanjutnya, prevalensi skizofrenia khususnya di Provinsi Sulawesi Selatan menempati urutan ke-5 secara nasional sebanyak 8,8 per 1000 rumah tangga. Artinya, dari 1.000 rumah tangga terdapat 8,8 rumah tangga yang mempunyai anggota rumah tangga pengidap skizofrenia/psikosis (Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2018). Selanjutnya, salah satu gejala utama dari skizofrenia adalah gangguan fungsi kognitif. Gangguan fungsi kognitif adalah penyebab utama dari disabilitas yang signifikan pada fungsi pekerjaan, sosial, dan ekonomi pada pasien dengan skizofrenia serta merupakan salah satu target pengobatan yang penting (Zanelli et al., 2019).

Hingga saat ini, antipsikotik khususnya golongan atipikal masih merupakan terapi utama yang direkomendasikan untuk pengobatan skizofrenia (Crossley et al., 2010). Saat ini, antipsikotik atipikal yang sering digunakan adalah risperidone (Farah, 2005). Laporan terbaru menunjukkan bahwa penggunaan risperidone mencapai hingga separuh dari peresepan antipsikotik dan lebih dari 90% antipsikotik atipikal yang paling sering diresepkan di Inggris (Taylor & Perera, 2015). Selanjutnya, beberapa penelitian melaporkan bahwa risperidone merupakan antipsikotik atipikal yang paling sering diresepkan di Indonesia (Jarut et al., 2013; Paramitha et al., 2018). Namun, risperidone dilaporkan tidak memiliki pengaruh yang kuat dalam memperbaiki fungsi kognitif pada

pasien skizofrenia (Takeuchi et al., 2013). Oleh karena itu, diperlukan penemuan modalitas terapi baru yang berfungsi sebagai terapi adjuvan dan bisa memaksimalkan mekanisme kerja dari risperidone.

Beberapa penelitian manusia dan hewan baru-baru ini telah memperlihatkan bukti baru tentang efek menguntungkan dari beberapa olahan makanan dan herbal dalam meningkatkan fungsi kognitif terkait neurotransmitter. Salah satu olahan makanan yang paling banyak digunakan baru-baru ini diterapkan untuk meningkatkan kognisi adalah dangke (Masdalis et al., 2022). Dangke merupakan salah satu makanan tradisional khas asal Kabupaten Enrekang Propinsi Sulawesi Selatan dengan bahan dasar susu sapi dan diolah secara enzimatik menggunakan enzim papain dari getah pepaya yang memiliki potensi sebagai substrat pertumbuhan yang baik bagi bakteri asam laktat (BAL) (Irfan, 2018; Sulmiyati & Said, 2019). Dangke diketahui mengandung bakteri asam laktat (BAL) yang memiliki berbagai manfaat bagi kesehatan (Sasmita, et al. 2023). BAL menginduksi probiotik mikrobiota yang dapat meningkatkan sistem imun dan fisiologis inang yang sangat mempengaruhi batang otak. Beberapa mekanisme lain telah dijelaskan dalam efek fisiologis makanan (Irfan, 2018). Oleh karena itu, dangke mungkin dapat memperbaiki fungsi kognitif terkait neurotransmitter melalui perbaikan imunitas (anti-inflamasi).

Salah satu neurotransmitter yang erat kaitannya dengan fungsi kognitif dan mekanisme kerja dari risperidone adalah serotonin (5-HT). Beberapa penelitian sebelumnya melaporkan bahwa berkurangnya penggunaan 5-HT secara konsisten dikaitkan dengan gangguan fungsi memori jangka panjang (Cowen & Sherwood, 2013; Schmitt et al., 2006). Beberapa fungsi kognitif pada skizofrenia mencakup banyak aspek paling penting dari kognisi manusia, termasuk fungsi eksekutif, perhatian, memori,

penalaran, bahasa, dan orientasi (Millan et al., 2012). Namun, mekanisme kerja serotonin dalam mempengaruhi fungsi kognitif masih belum jelas.

Berdasarkan latar belakang diatas, penulis ingin meneliti mengenai pengaruh pemberian dangke terhadap perbaikan kadar serotonin dan fungsi kognitif pada pasien skizofrenia yang mendapat terapi risperidone. Pemeriksaan kadar serotonin akan menggunakan teknik *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) karena cukup sensitif dalam mengukur kadar serotonin serum (Wieckiewicz et al., 2023). Selanjutnya, penilaian fungsi kognitif dengan menggunakan *Montreal Cognitive Assessment* karena aspek pemeriksaan kognitifnya sangat lengkap dibanding *tools* yang lain mencakup fungsi eksekutif, perhatian, memori, penalaran, bahasa, dan orientasi (Nasreddine et al., 2005) serta telah tersedia dalam versi Indonesia (MoCA-INA) (Akbar et al., 2019).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, maka rumusan masalah yang dikemukakan adalah: “Bagaimana pengaruh pemberian dangke terhadap perbaikan kadar serotonin serum dan fungsi kognitif pada pasien skizofrenia yang mendapat terapi risperidone?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan umum dalam penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian dangke terhadap perbaikan kadar serotonin serum dan fungsi kognitif pada pasien skizofrenia yang mendapat terapi risperidone.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengukur kadar serotonin serum pada kelompok kontrol yakni pasien skizofrenia yang mendapat terapi risperidone tanpa pemberian dangke pada pre- dan post pemberian terapi.
2. Mengukur kadar serotonin serum pada kelompok perlakuan yakni pasien skizofrenia yang mendapat terapi risperidone dan dangke pada pre- dan post pemberian terapi.
3. Membandingkan kadar serotonin serum pada kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan.
4. Mengukur nilai *Montreal Cognitive Assessment* Versi Indonesia (Moca-INA) pada kelompok kontrol pada pre- dan post pemberian terapi.
5. Mengukur nilai *Montreal Cognitive Assessment* Versi Indonesia (Moca-INA) pada kelompok perlakuan pada pre- dan post pemberian terapi.
6. Membandingkan nilai *Montreal Cognitive Assessment* Versi Indonesia (Moca-INA) pada kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan.
7. Menilai hubungan antara kadar serotonin serum dan nilai *Montreal Cognitive Assessment* Versi Indonesia (Moca-INA).

1.4 Hipotesis Penelitian

Dangke sebagai terapi adjuvan memiliki pengaruh dalam meningkatkan kadar serotonin serum dan memperbaiki gangguan fungsi kognitif pada pasien skizofrenia.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat Praktis

Manfaat praktis penelitian ini adalah:

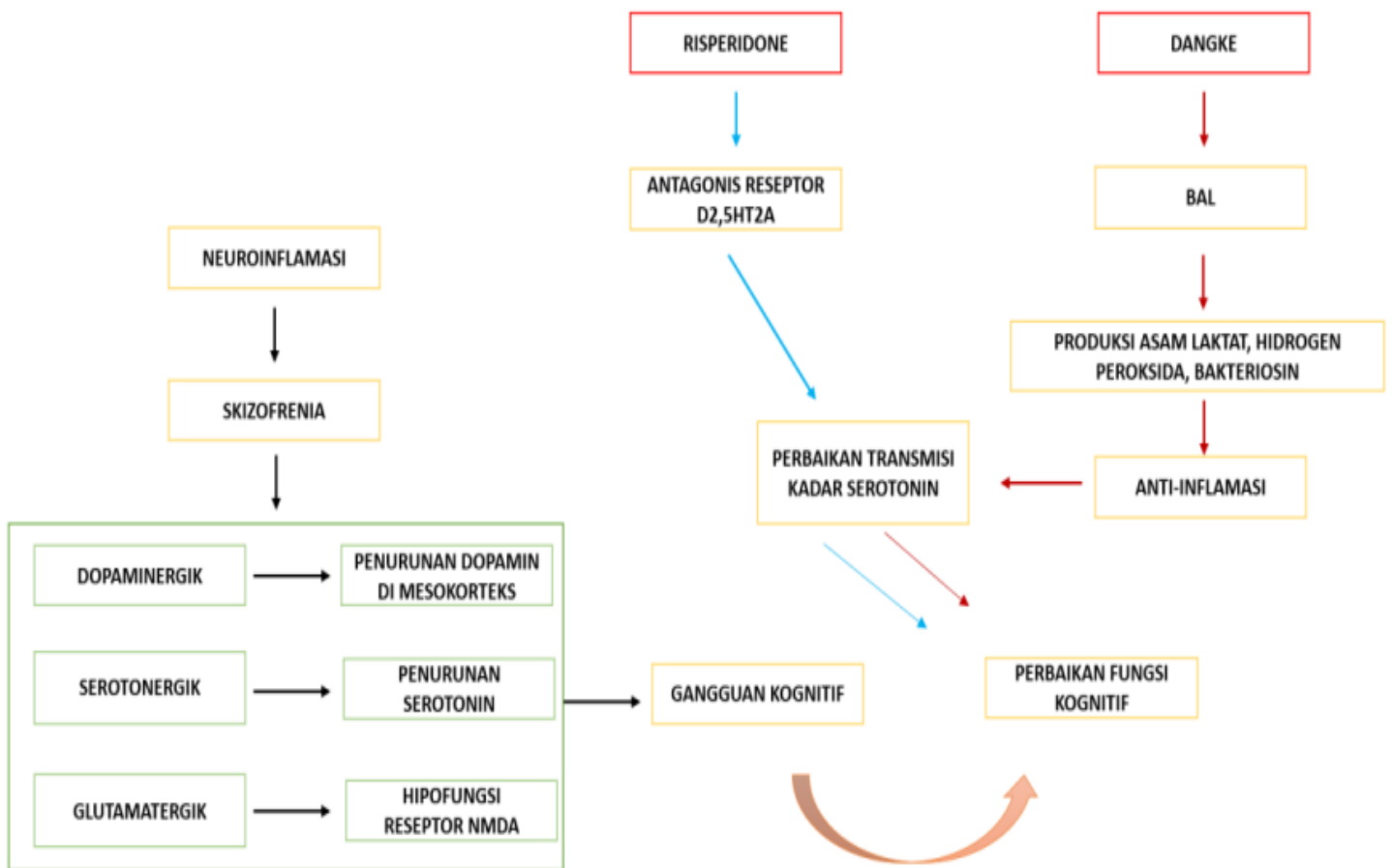
1. Memberikan gambaran mengenai pengaruh dangke sebagai terapi adjuvan terhadap kadar serotonin serum pada pasien skizofrenia.
2. Memberikan gambaran mengenai pengaruh dangke sebagai terapi adjuvan dalam memperbaiki gangguan fungsi kognitif pada pasien skizofrenia.
3. Sebagai bahan acuan bagi para dokter / psikiater untuk penatalaksanaan pasien skizofrenia yang lebih baik.

1.5.2. Manfaat Teoritis

Manfaat teoritis penelitian ini adalah:

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah tentang pengaruh dangke sebagai terapi adjuvan terhadap kadar serotonin serum serta perbaikan fungsi kognitif pada pasien skizofrenia.
2. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar penelitian lebih lanjut terkait farmakoterapi pada pasien skizofrenia yang mengalami gangguan fungsi kognitif.

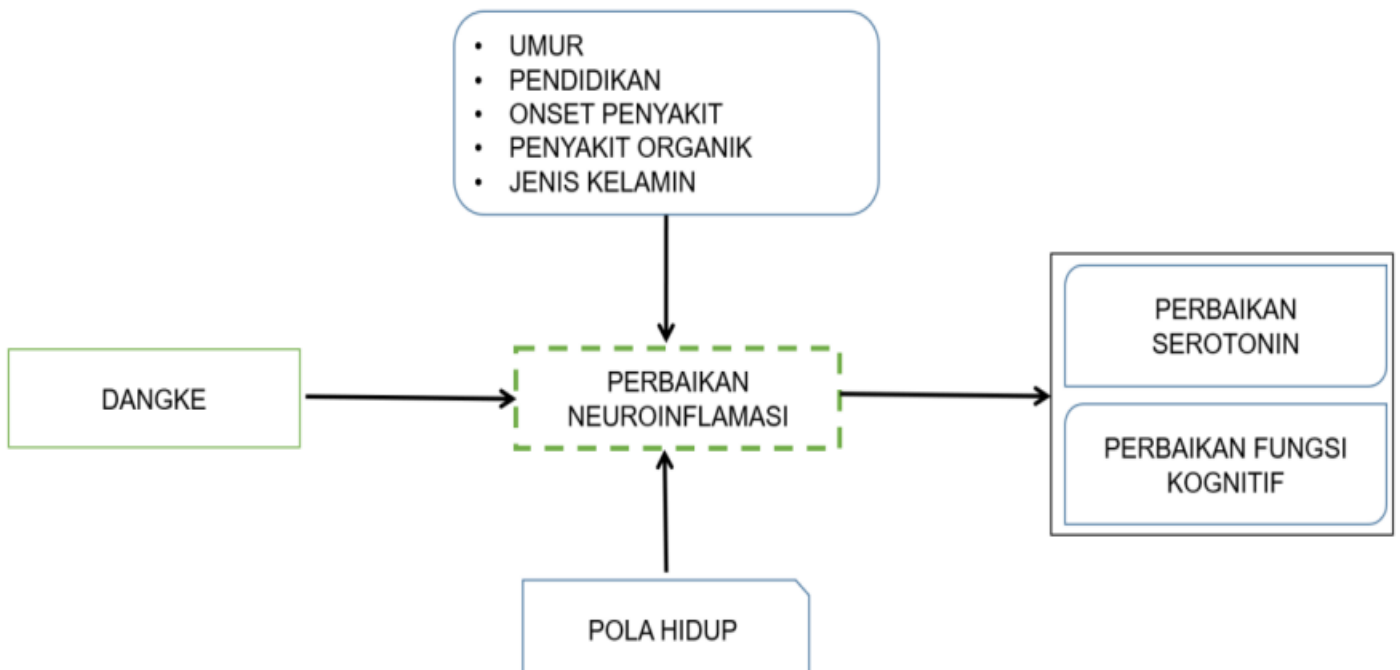
1. 6 Kerangka Teori



Bagan 1. Kerangka Teori

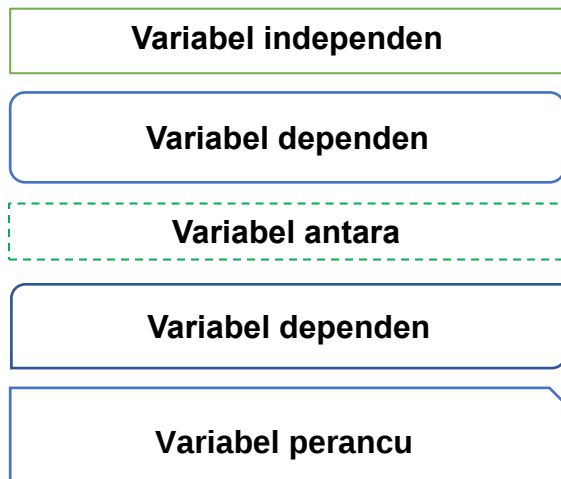
(Irfan, 2018; Masdalis et al., 2022; Möller, 2005; Stahl, 2013)

1. 7 Kerangka Konsep

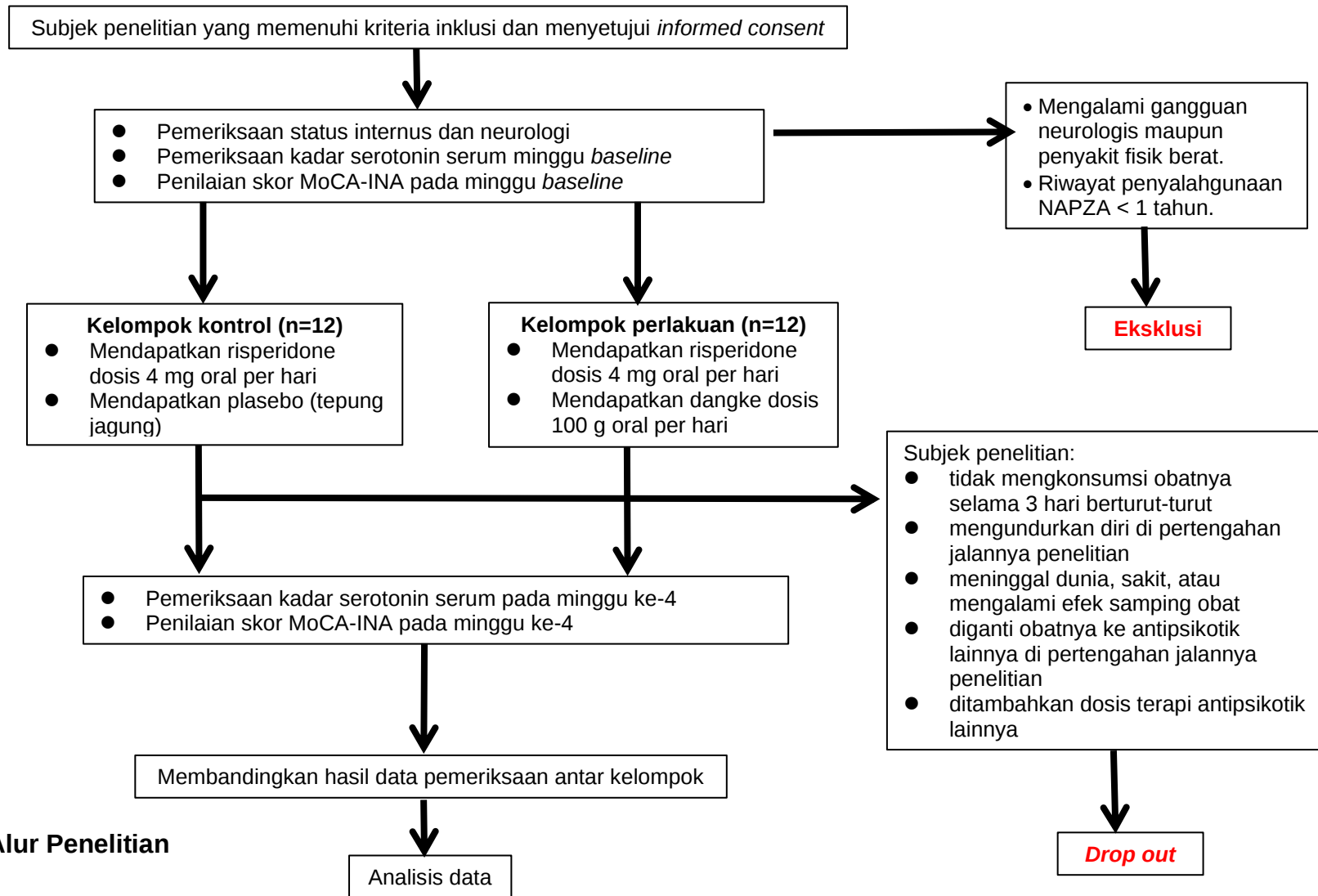


Bagan 2. Kerangka Konsep

Keterangan:



1.8 Alur Penelitian



Bagan 3. Alur Penelitian

1.9. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif

No	Variabel Penelitian	Definisi Operasional	Alat dan Cara Ukur	Skala Pengukuran	Kriteria Objektif
1	Skizofrenia	Gangguan jiwa yang ditandai dengan ketidakmampuan individu menilai kenyataan yang terjadi, misalnya terdapat halusinasi, waham, atau perilaku kacau dan aneh yang pada umumnya disertai tilikan yang buruk.	● ICD-10 ● Wawancara psikiatri	Kategorik	Sesuai kriteria pada ICD-10
2	Gangguan fungsi kognitif	Terdapat gangguan fungsi sehari-hari yang mencakup fungsi eksekutif, perhatian, memori, penalaran, bahasa, dan orientasi.	● MoCA-INA ● Wawancara tanya jawab	Numerik	a. Skor ≥ 26 : normal b. Skor < 26 : gangguan fungsi kognitif (Nasreddine et al., 2005)
3	Risperidone	Obat golongan antipsikotik atipikal yang memiliki efek terapi pada pasien skizofrenia dengan dosis terapi 4 mg per hari.	4 mg oral per hari (McNeil et al., 2023)	Kategorik	-
4	Dangke	Makanan tradisional khas asal Kabupaten Enrekang Propinsi Sulawesi Selatan yang menginduksi probiotik mikrobiota dalam menimbulkan efek antiinflamasi.	100 gram oral per hari (Masdalis et al., 2022; Riyandani, 2020; Sulmiyati & Said, 2019)	Kategorik	-
5	Umur	Usia pasien dalam tahun yang diperoleh dari pengurangan tahun pemeriksaan dengan tahun kelahiran penderita.	Wawancara	Numerik	Kriteria umur menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia: ● Masa remaja akhir 18-25 tahun

No	Variabel Penelitian	Definisi Operasional	Alat dan Cara Ukur	Skala Pengukuran	Kriteria Objektif
					● Masa dewasa awal 26-35 tahun ● Masa dewasa akhir 36-45 tahun ● Masa lansia awal 46-55 tahun ● Masa lansia akhir 56-65 tahun Kriteria sampel berusia 20-45 tahun.
6	Penyakit fisik berat	Suatu gangguan dalam proses metabolisme dalam tubuh seperti penyakit kardiovaskuler, gangguan endokrin dan metabolik, gangguan hati, dan gangguan ginjal.	● Wawancara ● Pemeriksaan fisis neurologi dan internus	Kategorik	● Ada / tidak riwayat penyakit fisik berat ● Ada / tidak kelainan pada pemeriksaan fisik
7	Serotonin serum	Kadar serum serotonin bebas di dalam darah yang diukur dengan teknik ELISA dalam satuan ng/mL.	ELISA	Numerik	Penelitian pada model hewan dilaporkan bahwa serotonin serum dari darah bisa dijadikan sebagai penanda perifer untuk serotonin sentral di otak.
8	Pola hidup	Faktor lain yang dapat mempengaruhi dosis terapi dan mengurangi efektivitas kerja antipsikotik dan dangke.	Wawancara	Kategorik	-

BAB II

METODOLOGI PENELITIAN

2.1. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik eksperimental dengan menggunakan desain penelitian pra dan paska tes dengan pemilihan kelompok acak, yang mana pengukuran variabel dilakukan sebelum dan setelah perlakuan.

2.2. Waktu dan Lokasi Penelitian

2.2.1. Waktu Penelitian

Penelitian ini diadakan pada November – Desember 2025.

2.2.2. Lokasi Penelitian

Penelitian ini dilakukan di bangsal rawat inap psikiatri Rumah Sakit Khusus Daerah Provinsi Sulawesi Selatan dan Laboratorium Penelitian *Hasanuddin University Medical Research Center* (HUM-RC), Makassar.

2.3. Populasi dan Sampel Penelitian

2.3.1. Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah semua pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi risperidone.

2.3.2. Subjek Penelitian

Sampel dalam penelitian ini adalah pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi risperidone yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

2.3.3. Perkiraan Besar Sampel

Besar sampel ditentukan dengan rumus sampel desain eksperimental yakni komparatif numerik tidak berpasangan dua kelompok lebih dari satu kali pengukuran sebagai berikut:

$$\begin{aligned}n_1 = n_2 &= Y \left[2 \left(\frac{[Z\alpha + Z\beta]s}{x_1 - x_2} \right)^2 \right] = \left[\frac{1 + (H - 1)p}{H} - \frac{Gp^2}{1 + (G - 1)p} \right] \left[2 \left(\frac{[Z\alpha + Z\beta]s}{x_1 - x_2} \right)^2 \right] \\&= 0,58 \left[2 \left(\frac{[1,96 + 0,84]15,81}{10} \right)^2 \right] = 11,22 \\&= 11 \text{ (dibulatkan)}\end{aligned}$$

Untuk mengantisipasi terjadinya dropout, maka jumlah sampel ditambahkan menggunakan rumus:

$$n' = \frac{n}{(1-f)} = \frac{11}{1-0,1} = 12,22 = 12 \text{ (dibulatkan)}$$

Dari rumus di atas, maka didapatkan besar sampel minimal masing-masing kelompok adalah 12 orang.

**Keterangan:*

n_1 = Jumlah subjek perlakuan

n_2 = Jumlah subjek kontrol

α = Kesalahan tipe satu, ditetapkan 5%, hipotesis satu arah

$Z\alpha$ = Nilai standar α 5% yaitu 1,96

β = Kesalahan tipe dua, ditetapkan 20%

$Z\beta$ = Nilai standar β 20%, yaitu 0,84

$x_1 - x_2$ = Selisih minimal skor MBI yang dianggap bermakna, ditetapkan sebesar 10

s = Simpang baku gabungan skor MBI, berdasarkan penelitian sebelumnya = 15,81.

G = Jumlah pengukuran sebelum perlakuan ditetapkan 1 kali

H = Jumlah pengukuran setelah perlakuan ditetapkan 2 kali

p = *Intra class correlation*, yaitu korelasi antar pengukuran ditetapkan 0,3

f = Perkiraan dropout ditetapkan 10%

2.3.4. Cara Pengambilan Sampel

Teknik pengambilan sampel untuk masing-masing kelompok dilakukan dengan cara *Consecutive Sampling*, di mana setiap subjek yang memenuhi kriteria inklusi dipilih sampai ukuran sampel yang diperlukan tercapai.

2.3.5. Kriteria Seleksi

2.3.5.1. Kriteria Inklusi

- a. Subjek penelitian adalah laki-laki berusia 20-45 tahun.
- b. Subjek penelitian memiliki latar belakang pendidikan minimal tamat sekolah dasar.
- c. Subjek penelitian merupakan pasien pertama kali atau putus obat minimal 6 bulan yang terdiagnosis skizofrenia berdasarkan kriteria diagnosis ICD-10.
- d. Subjek penelitian yang kooperatif dan tidak sementara gelisah (perilaku agresif) yang ditandai dengan skor PANSS-EC <14.
- e. Subjek penelitian merupakan pasien yang mendapat pengobatan risperidone.
- f. Subjek penelitian bersedia mengikuti penelitian dan menandatangani surat persetujuan.

2.3.5.2. Kriteria Eksklusi

- a. Mengalami gangguan neurologis maupun penyakit fisik berat.
- b. Mendapatkan dosis terapeutik dari antipsikotik lainnya selain risperidone.
- c. Riwayat penyalahgunaan NAPZA < 1 tahun.

2.3.5.3. Kriteria Dropout

- a. Subjek penelitian tidak mengonsumsi obatnya selama 3 hari berturut-turut.
- b. Subjek penelitian meminta mengundurkan diri di pertengahan jalannya penelitian.
- c. Subjek penelitian meninggal dunia, sakit, atau mengalami efek samping obat.
- d. Subjek penelitian diganti obatnya ke antipsikotik lainnya selain risperidone di pertengahan jalannya penelitian.
- e. Subjek penelitian ditambahkan dosis terapeutik antipsikotik lainnya selain risperidone di pertengahan jalannya penelitian.

2.4. Jenis Data dan Instrumen Penelitian

2.4.1. Jenis Data

Jenis data dalam penelitian ini adalah data primer yang diperoleh langsung dari subjek penelitian.

2.4.2. Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian yang dipergunakan dalam penelitian ini adalah *Montreal Cognitive Assessment* Versi Indonesia (MoCA-INA).

2.5. Manajemen Penelitian

2.5.1. Pengumpulan Data

2.5.1.1. Alokasi Subjek

Pada penelitian ini subjek penelitian terbagi atas 2 kelompok, yaitu:

- a. Kelompok kontrol: pasien skizofrenia yang memenuhi kriteria dan mendapatkan terapi risperidone.
- b. Kelompok perlakuan: pasien skizofrenia yang memenuhi kriteria dan mendapatkan terapi risperidone dengan dangke.

2.5.1.2. Cara Kerja

- a. Setiap pasien yang mendapat terapi antipsikotik dan memenuhi kriteria inklusi pada kelompok penelitian, dicatat identitas dan dianamnesis riwayat penyakit terdahulu.
- b. Menjelaskan kepada subjek penelitian dan/atau keluarga mengenai maksud, tujuan dan kemungkinan efek yang bisa terjadi disebabkan penelitian. Bila setuju, subjek / keluarga mengisi *informed-consent* dan diikutkan dalam penelitian.
- c. Mengambil sampel darah pagi hari sebelum sarapan untuk dilakukan penilaian kadar serotonin serum sebelum pemberian risperidone dan risperidone dengan dangke.
- d. Setiap subjek penelitian diberikan 100 gram dangke yang dikonsumsi secara langsung setelah sarapan. Pemberian dangke dilakukan setiap hari selama 4 minggu dengan pemantauan konsumsi dan kepatuhan peserta oleh peneliti.
- e. Melakukan pengukuran nilai skor MoCA-INA sebelum pemberian risperidone dan risperidone dengan dangke.
- f. Membagi subjek penelitian secara acak menjadi dua kelompok, yaitu kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.

- g. Mengambil sampel darah untuk dilakukan penilaian perubahan kadar serotonin serum setelah empat minggu pemberian risperidone dan risperidone dengan dangke.
- h. Melakukan pengukuran nilai skor MoCA-INA setelah empat minggu pemberian risperidone dan risperidone dengan dangke.
- i. Melakukan analisis data.

2.5.1.3. Cara Pengambilan Serum Darah

- 1) Spesimen darah diambil sebanyak 3 cc pada vena mediana cubiti dengan menggunakan teknik flebotomi menggunakan vakum dan dimasukkan ke dalam tabung tutup merah.
- 2) Spesimen darah disentrifuse 3000 RPM selama 20 menit untuk memperoleh cairan serum darah.
- 3) Serum darah untuk pemeriksaan kadar serotonin serum disimpan pada suhu -70°C sampai dilakukannya ELISA.

2.5.1.4. Prosedur kerja Pemeriksaan ELISA Serotonin Serum

Kit yang digunakan adalah *Human Serotonin ELISA Kit* (BTB-E1128Hu; Li StarFish S.r.l., Italia). Semua prosedur dilakukan sesuai dengan manual kit, yaitu:

- 1) Siapkan semua reagen, larutan standar dan sampel seperti yang diinstruksikan. Bawa semua reagen ke suhu kamar sebelum digunakan. Pengujian dilakukan pada suhu kamar.
- 2) Tentukan jumlah strip yang diperlukan untuk pengujian. Masukkan strip ke dalam bingkai untuk digunakan.

- 3) Strip yang tidak digunakan harus disimpan pada suhu 2-8°C.
- 4) Tambahkan standar 50µl ke standar *well*.
- 5) Tambahkan 40µl sampel ke dalam *well* sampel lalu tambahkan 10µl antibodi anti-ST ke dalam *well* sampel, kemudian tambahkan 50µl streptavidin-HRP ke dalam *well* sampel dan *well* standar (bukan *well* kontrol yang kosong). Campur dengan baik. Tutupi *plate* dengan *sealer*. Inkubasi 60 menit pada suhu 37°C.
- 6) Lepaskan *sealer* dan cuci *plate* 5 kali dengan *wash buffer*. Rendam *well* setidaknya dengan 0,35 ml *wash buffer* selama 30 detik hingga 1 menit untuk setiap pencucian. Tepuk-tepuk piring di atas tisu atau bahan penyerap lainnya.
- 7) Tambahkan 50µl larutan substrat A ke setiap *well*, lalu tambahkan 50µl larutan substrat B ke setiap *well*. Inkubasi *plate* ditutup dengan *sealer* baru selama 10 menit pada suhu 37°C dalam tempat gelap.
- 8) Tambahkan 50µl *Stop Solution* ke setiap *well*, warna biru akan segera berubah menjadi kuning.
- 9) Tentukan densitas optik (nilai OD) setiap *well* segera menggunakan pembaca pelat mikro yang disetel ke 450 nm dalam waktu 30 menit setelah menambahkan *Stop Solution*.

2.5.2. Teknik Pengolahan Data

Pengolahan dilakukan setelah data primer terkumpul dengan menggunakan program komputer SPSS untuk memperoleh hasil statistik. Penyajian data diolah menggunakan Microsot Excel.

2.5.3. Penyajian Data

Data yang telah diolah akan disajikan dalam bentuk tabel, diagram, serta nilai kebermaknaannya.

2.6. Etik Penelitian

Hal-hal yang terkait dengan etika penelitian dalam penelitian ini adalah:

- a) Penelitian ini telah mendapatkan surat keterangan kelayakan etik (*ethical clearance*) dari Komisi Etik Penelitian Biomedis Pada Manusia Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan rekomendasi persetujuan etik nomor: 960/UN4.6.4.5.31/PP36/2024 dan nomor protokol UH24090663.
- b) Informed-consent dilakukan sebelum subjek berpartisipasi dalam penelitian, dan berusaha menjaga kerahasiaan identitas subjek penelitian, agar tidak ada pihak yang merasa dirugikan atas penelitian yang dilakukan.
- c) Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat kepada semua pihak yang terkait sesuai dengan manfaat penelitian yang telah disebutkan sebelumnya.

2.7. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel

- Variabel bebas : Dangke
- Variabel tergantung : Perbaikan kadar serotonin, perbaikan fungsi kognitif
- Variabel antara : Perbaikan neuroinflamasi
- Variabel kendali : Umur, jenis kelamin, pendidikan, penyakit fisik berat, onset penyakit

Variabel perancu : Pola hidup