

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Skizofrenia adalah gangguan kronis dan progresif yang memiliki gejala positif (seperti waham, halusinasi, ilusi, dan perilaku tidak terorganisir), gejala negatif (seperti kehilangan kemampuan berpikir, afek tumpul, penarikan sosial, kehilangan motivasi dan penurunan konsentrasi) dan termasuk juga gejala kognitif (seperti gangguan memori dan fungsi eksekutif) (Turkmen et al., 2021). Prevalensi skizofrenia menurut data dari Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menyatakan bahwa sekitar 24 juta jiwa di seluruh dunia atau 1 dari 300 orang (0.32%) 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. Provinsi di Indonesia dengan prevalensi skizofrenia tertinggi adalah Bali (11,1 per 1000 rumah tangga), DI Yogyakarta (10,4 per 1000 rumah tangga), Nusa Tenggara Barat (9,6 per 1000 rumah tangga), Sumatera Barat (9,1 per 1000 rumah tangga), dan Sulawesi Selatan (8,8 per 1000 rumah tangga) ada pada urutan ke-5. (Riset Kesehatan Dasar, 2018; World Health Organization, 2017).

Gangguan kognitif pada pasien dengan skizofrenia dapat dianggap sebagai bagian dari gejala inti (*core*) karena: (1) hampir semua (98%) pasien dengan skizofrenia menunjukkan penurunan kognitif dibandingkan dengan keadaan sebelum sakit (2) pasien dengan skizofrenia menunjukkan domain

gangguan kognitif yang lebih luas dengan tingkat keparahan yang bervariasi per domain, dan (3) gangguan kognitif juga terlihat pada pasien dengan skizofrenia yang tidak mengonsumsi obat antipsikotik (penurunan kognitif juga dihubungkan dengan pemberian antipsikotik) (Gebreegziabhere et al., 2022).

Penelitian Vigano et al, 2001, mendapatkan bahwa kadar melatonin serum menurun secara signifikan pada pasien skizofrenia dibandingkan dengan kontrol sehat. Melatonin yang menurun dapat terjadi karena penurunan fungsi dari kelenjar pineal. Hal ini sejalan dengan temuan Findikli et al, 2015, yang mendapatkan terjadinya penurunan volume yang signifikan dari kelenjar pineal dari pemeriksaan MRI pada pasien skizofrenia (Findikli et al., 2015; Viganò et al., 2001)

Penurunan kadar melatonin diperkirakan menurun akibat penggunaan antipsikotik pada pasien skizofrenia, namun pada penelitian Maiti et al, 2021, penurunan melatonin juga tetap terjadi pada penderita skizofrenia yang tidak mendapatkan terapi. Tidak terdapat perbedaan kadar melatonin pada penderita skizofrenia yang telah mendapatkan terapi antipsikotik (haloperidol, risperidone) selama 4 minggu dan yang tidak mendapatkan terapi sehingga dapat disimpulkan bahwa pengobatan dengan antipsikotik tidak dapat meningkatkan kadar melatonin pada penderita skizofrenia.

Pada *systematic review* mengenai pemberian melatonin pada pasien skizofrenia didapatkan 163 penelitian dari database searching. Setelah dilakukan skrining, didapatkan 15 penelitian yang dilakukan review dan

diklasifikasikan berdasarkan variabel yang diteliti, yaitu *sleep outcomes*, *metabolic outcomes*, *tardive dyskinesia*, *cognitive function*, dan *benzodiazepine discontinuation*. Pada variabel *cognitive function*, didapatkan 2 penelitian, yaitu Baandrup, et al, 2016, yang menilai fungsi kognitif dan psikososial setelah *benzodiazepine withdrawal* pada pasien skizofrenia dan bipolar menggunakan 2mg *prolonged-release* melatonin selama 24 minggu, didapatkan tidak ada hubungan yang signifikan terhadap penambahan melatonin pada fungsi kognitif dibandingkan dengan plasebo. Pada penelitian Shirayama, et al, 2014, yang menilai *cognitive impairment* pada pasien skizofrenia dengan pemberian melatonin agonis dengan dosis 8mg / hari selama 6 bulan, dan didapatkan perbaikan fungsi kognitif secara signifikan yang diukur dengan *Rey Auditory Verbal Learning Test* pada pasien skizofrenia.

Melatonin sendiri mengaktifkan dua reseptor, yaitu MT1 dan MT2 yang dapat memperbaiki siklus bangun-tidur, gangguan mood, kognitif dan memori, serta bersifat neuroprotektif. Gangguan kognitif dan memori terlihat pada uji coba tikus dengan reseptor MT2 *knockout*, dimana terjadi inhibisi *long-term potentiation* (LTP) di hipokampus, yang merupakan suatu proses memperkuat hubungan antar neuron secara selektif dengan meningkatkan aktivitas sinaptik yang dapat berhubungan dengan fungsi memori (J. Liu et al., 2016). Hal ini membuat peneliti tertarik untuk melakukan penelitian lebih lanjut terhadap pengaruh adjuvan melatonin terhadap fungsi kognitif dan kadar melatonin pada pasien skizofrenia yang sedang menjalani rawat inap di RSKD Dadi Kota Makassar.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah : Bagaimana pengaruh adjuvan melatonin terhadap fungsi kognitif dan kadar Melatonin serum pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi risperidone?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh adjuvan Melatonin terhadap fungsi kognitif dan kadar Melatonin serum pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi risperidone.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur fungsi kognitif menggunakan *Montreal Cognitive Assessment*-versi Indonesia (MoCA-Ilna) pasien skizofrenia kelompok kontrol yang mendapatkan terapi risperidone pada awal penelitian dan minggu ke-8
2. Mengukur fungsi kognitif menggunakan *Montreal Cognitive Assessment*-versi Indonesia (MoCA-Ilna) pasien skizofrenia kelompok perlakuan yang mendapatkan risperidone dan adjuvan melatonin pada awal penelitian dan minggu ke-8
3. Mengukur kadar Melatonin Serum pasien skizofrenia kelompok kontrol yang mendapatkan terapi risperidone pada awal penelitian dan minggu ke-8

4. Mengukur kadar Melatonin Serum pasien skizofrenia kelompok perlakuan yang mendapatkan risperidone dan adjuvan Melatonin pada awal penelitian dan minggu ke-8
5. Membandingkan perubahan nilai skala MoCA-Ina pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada awal penelitian dan minggu ke-8
6. Membandingkan perubahan kadar Melatonin Serum pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada awal penelitian dan minggu ke-8
7. Menentukan korelasi perubahan skor MoCA-Ina dan Melatonin Serum pasien skizofrenia yang mendapatkan risperidone dan Melatonin.

1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis dari penelitian ini adalah “Adjuvan Melatonin dapat meningkatkan kadar Melatonin Serum dan memperbaiki fungsi kognitif pasien skizofrenia”

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 Menambah pengetahuan dan pemahaman mengenai pengaruh adjuvan Melatonin terhadap perbaikan fungsi kognitif dan kadar Melatonin Serum pasien skizofrenia.

2. Hasil penelitian dapat menjadi pertimbangan dalam memberikan terapi adjuvan Melatonin sebagai terapi tambahan untuk memperbaiki fungsi kognitif pada pasien skizofrenia.
3. Menjadi dasar penelitian lebih lanjut mengenai pemberian adjuvan Melatonin pada pasien skizofrenia.

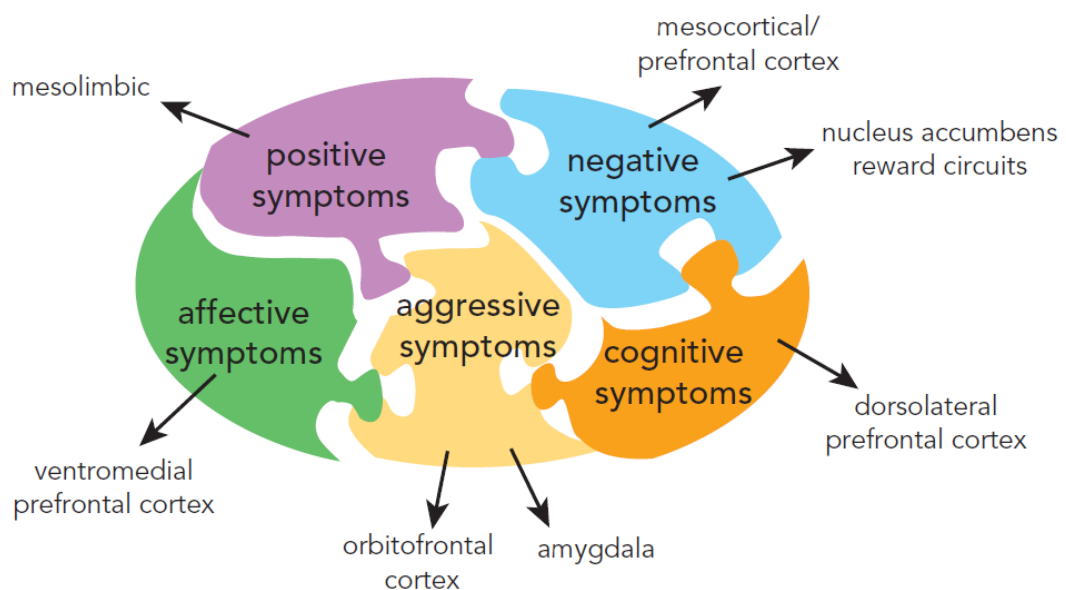
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Skizofrenia

2.1.1 Definisi Skizofrenia

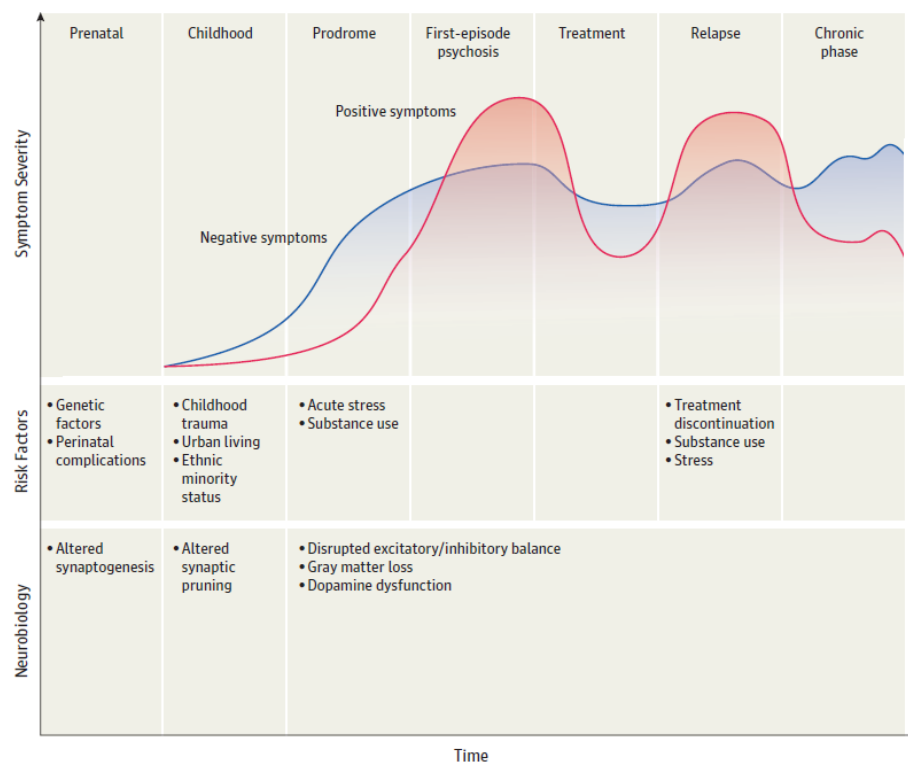
Skizofrenia menurut definisi adalah suatu gangguan yang berlangsung kronis dan terdapat gejala positif (delusi, halusinasi, bicara kacau, perilaku kacau, gelisah), atau gejala negatif (afek menumpul, alogia, asosial, anhedonia, avolisi). Gejala kognitif (gangguan perhatian, gangguan memproses informasi, kelancaran bicara, gangguan fungsi eksekutif) muncul sebelum episode pertama dari psikotik ada. Gejala skizofrenia dapat dikategorikan menjadi 5 dimensi : positif, negatif, kognitif, afektif dan agresif, yang masing-masing dapat dihipotesiskan dimediasi oleh lokasi pada otak yang berbeda (Stahl, 2021; Turkmen et al., 2021).



Gambar 1. Lokasi berdasarkan gejala pada otak, (Stahl, 2021)

Gejala positif umumnya merespon dengan baik terhadap obat antipsikotik, tetapi gejala negatif dan kognitif menunjukkan respon yang kurang dan bahkan dapat diperburuk oleh obat antipsikotik dalam beberapa kasus. Sebagian besar pasien akan kambuh setelah menghentikan pengobatan antipsikotik, dan risiko kekambuhan akan berkurang dengan melanjutkan pengobatan antipsikotik bahkan ketika gejala psikotik telah hilang sepenuhnya (McCutcheon et al., 2020).

Gejala kognitif dan gejala negatif yang diamati pada skizofrenia kurang menarik perhatian daripada gejala positif, tetapi gejala kognitif dan negatif bertanggung jawab atas morbiditas yang terkait dengan gangguan tersebut. Gejala kognitif dan negatif dapat diamati sebelum timbulnya episode psikotik pertama (McCutcheon et al., 2020).



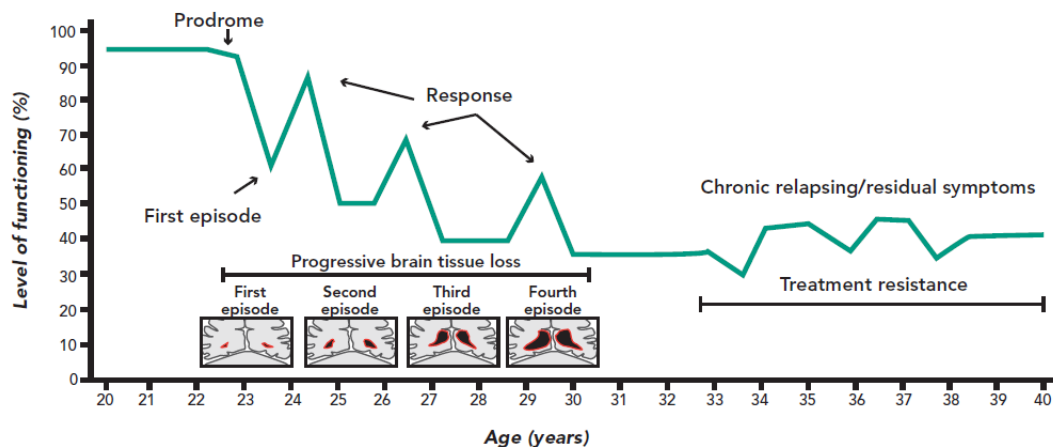
Gambar 2. Perjalanan penyakit skizofrenia (McCutcheon et al., 2020)

2.1.2 Etiologi Skizofrenia

Pada keadaan normal, hampir setengah dari sinapsis otak berkurang pada masa remaja. Namun, pada masa dewasa, populasi normal juga dapat terjadi pengurangan sekitar 7% (dan juga terdapat penambahan di tempat lain) pada sinapsis korteks setiap minggunya. Jika proses di masa dewasa ini terdapat gangguan dalam jangka waktu yang lama, hal ini dapat memiliki konsekuensi negatif yang meluas pada perkembangan otak orang dewasa dan bermanifestasi sebagai perjalanan klinis yang semakin menurun dan bahkan atrofi otak. Penguatan atau pelemahan sinapsis terjadi tidak hanya ketika sinapsis ini pertama kali terbentuk, tetapi terus berlanjut sepanjang hidup sebagai *remodeling* berkelanjutan yang berespons terhadap seberapa sering sinapsis tersebut digunakan. Penguatan atau pelemahan sinapsis glutamat khususnya adalah contoh regulasi "tergantung pada aktivitas" atau "tergantung pada penggunaan" dari reseptor NMDA dan fungsionalitas pada sinapsis glutamat. Pada skizofrenia, ada kemungkinan bahwa sinaptogenesis abnormal mencegah penguatan sinapsis normal bahkan jika pasien "menggunakan" sinapsis itu. Mungkin juga bahwa sinapsis yang salah "digunakan" dan "diperkuat", sedangkan sinapsis penting untuk berfungsi secara penuh tidak digunakan hingga menghilang dan tidak berfungsi sesuai dengan yang seharusnya, sehingga menghasilkan perjalanan penyakit memburuk secara progresif (Boland et al., 2022; Stahl, 2021).

Penyakit skizofrenia dapat dikatakan sebagai penyakit neurodegeneratif karena terlihat pada kasus skizofrenia yang berulang

berhubungan dengan kehilangan jaringan otak yang progresif (Stahl, 2021).



Gambar 3. Perjalanan penyakit skizofrenia (Stahl, 2021)

2.1.3 Epidemiologi Skizofrenia

Skizofrenia umumnya terjadi pada masa remaja dan dewasa awal yang merupakan usia produktif. Skizofrenia memiliki perjalanan kronis, dengan adanya penurunan fungsional yang nyata dan bisa berlangsung seumur hidup, serta dapat mengakibatkan penurunan masa hidup sebanyak 25 hingga 30 tahun, dan tingkat kematian tiga hingga empat kali lipat dari populasi umum dan 5% diantaranya adalah dengan bunuh diri (Stahl, 2021).

Prevalensi skizofrenia menurut data dari Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menyatakan bahwa sekitar 24 juta jiwa di seluruh dunia atau 1 dari 300 orang (0.32%) 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. Provinsi di Indonesia dengan prevalensi skizofrenia tertinggi adalah Bali (11,1 per 1000 rumah tangga), DI Yogyakarta (10,4 per 1000 rumah tangga), Nusa Tenggara Barat

(9,6 per 1000 rumah tangga), Sumatera Barat (9,1 per 1000 rumah tangga), dan Sulawesi Selatan (8,8 per 1000 rumah tangga) ada pada urutan ke-5. (Riset Kesehatan Dasar, 2018; World Health Organization, 2017).

Provinsi	Gangguan jiwa skizofrenia/ psikosis			N Tertimbang
	(⁰ / ₁₀₀)	95%CI (⁰ / ₁₀₀)		
Aceh	8,7	6,7	- 11,2	5.111
Sumatera Utara	6,3	4,7	- 8,4	13.991
Sumatera Barat	9,1	7,0	- 11,8	5.184
Riau	6,1	4,3	- 8,6	6.792
Jambi	6,6	4,6	- 9,3	3.698
Sumatera Selatan	8,0	5,9	- 11,0	8.538
Bengkulu	5,3	3,6	- 7,9	2.082
Lampung	6,0	4,2	- 8,7	8.838
Bangka Belitung	6,7	4,2	- 10,5	1.518
Kepulauan Riau	2,8	1,6	- 5,1	2.367
DKI Jakarta	6,6	4,2	- 10,2	11.849
Jawa Barat	5,0	3,9	- 6,3	55.133
Jawa Tengah	8,7	7,5	- 10,2	37.516
DI Yogyakarta	10,4	7,0	- 15,3	4.514
Jawa Timur	6,4	5,4	- 7,6	43.890
Banten	5,7	3,7	- 8,8	12.733
Bali	11,1	7,8	- 15,8	4.509
Nusa Tenggara Barat	9,6	6,9	- 13,4	5.573
Nusa Tenggara Timur	3,6	2,6	- 5,0	4.761
Kalimantan Barat	7,9	5,9	- 10,6	4.911
Kalimantan Tengah	4,4	2,6	- 7,5	2.907
Kalimantan Selatan	5,1	3,6	- 7,2	4.648
Kalimantan Timur	5,1	3,1	- 8,2	3.794
Kalimantan Utara	6,8	3,0	- 15,1	695
Sulawesi Utara	7,4	5,1	- 10,9	2.579
Sulawesi Tengah	8,2	5,6	- 11,9	3.055
Sulawesi Selatan	8,8	7,2	- 10,8	8.677
Sulawesi Tenggara	5,6	3,6	- 8,7	2.553
Gorontalo	6,6	3,8	- 11,4	1.182
Sulawesi Barat	7,7	4,8	- 12,2	1.320
Maluku	3,9	2,3	- 6,6	1.633
Maluku Utara	4,8	2,8	- 8,1	1.134
Papua Barat	6,8	3,0	- 15,0	961
Papua	4,5	2,2	- 9,3	4.010
INDONESIA	6,7	6,2	- 7,1	282.654

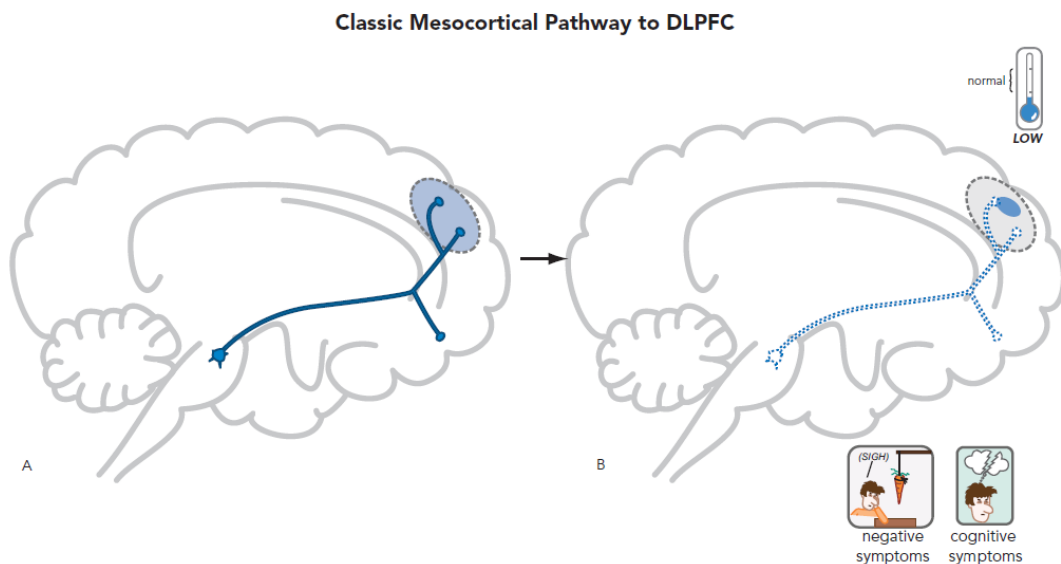
Gambar 4. Prevalensi (permil) Rumah Tangga dengan Skizofrenia / Psikosis menurut Provinsi, (Kementerian Kesehatan RI, 2018)

2.1.4 Fungsi Kognitif pada Skizofrenia

Fungsi dan struktur otak yang terganggu pada skizofrenia, menyebabkan gangguan dalam komunikasi saraf dan menyebabkan gejala kognitif pada individu dengan skizofrenia. Studi pada skizofrenia menemukan peningkatan kehilangan *gray matter* dan gangguan neurotransmisi terlihat pada onset awal penyakit, dan terkait dengan defisit

kognitif (Baandrup et al., 2017; McCutcheon et al., 2020).

Fungsi kognitif juga dipengaruhi oleh jalur mesokortikal yang merupakan salah satu jalur dopamin. Jalur mesokortikal mulai dari ventral tegmentum area (VTA) ke prefrontal korteks. Jalur ke prefrontal korteks terbagi dua, yaitu jalur dorsolateral prefrontal korteks yang berfungsi mengatur kognitif dan fungsi eksekutif, sedangkan jalur ventromedial prefrontal korteks mengatur emosi dan afek. Gejala kognitif dan negatif diakibatkan oleh berkurangnya aktivitas dopamin di prefrontal korteks yang dapat disebabkan oleh gangguan atau hipofungsi dari *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) reseptor (Boland et al., 2022; Gebreegziabhere et al., 2022; Stahl, 2021).



Gambar 5. Jalur dopamin mesokortikal ke dorsolateral prefrontal korteks untuk gejala negatif dan kognitif

(Stahl, 2021)

Sirkuit neuronal juga bertanggung jawab untuk jaringan otak fungsional dan kognitif. Banyak proses kognitif, seperti memori kerja, didukung oleh osilasi saraf tersinkronisasi, terutama yang terjadi pada sekitar 40 Hertz, yang disebut osilasi gamma. Osilasi ini mendasari fluktuasi lambat dalam aktivitas saraf yang diamati menggunakan pencitraan resonansi magnetik fungsional dan, memainkan peran utama dalam menentukan arsitektur jaringan otak fungsional. Pada individu sehat, osilasi saraf dan jaringan fungsional ini telah dikaitkan dengan berbagai kemampuan kognitif. Pada skizofrenia, studi elektrofisiologi secara konsisten menunjukkan gangguan sinkronisasi osilasi saraf pada pasien dengan skizofrenia kronis dan psikosis episode pertama, dan kelainan ini telah dikaitkan dengan gejala kognitif dan negatif. Osilasi ini terjadi akibat keseimbangan yang diatur dengan baik antara kelompok neuron penghambat dan rangsang. Secara khusus, interneuron GABAergik memainkan peran sentral dalam mengatur penembakan cepat neuron piramidal yang diperlukan untuk menghasilkan ritme frekuensi tinggi ini (McCutcheon et al., 2020).

Pada individu yang sehat, output dari sel piramidal kortikal dipengaruhi oleh asam gamma aminobutyric (GABA) dari interneuron. Interaksi antara neuron eksitatori dan inhibitor menghasilkan osilasi gamma, yang sangat penting untuk menghasilkan fluktuasi lambat dalam aktivitas saraf yang mendasari jaringan otak fungsional. Pada individu dengan skizofrenia, beberapa mekanisme terganggu dalam sirkuit neuronal ini. Hilangnya *dendritic spines* sel piramidal menyebabkan pengurangan dalam

aktivitas eksitatori (1); berkurangnya input eksitatori ke interneuron GABAergik menyebabkan berkurangnya penghambatan sel piramidal (2); dan terjadi penurunan inhibisi interneuron sel piramidal (3). Perubahan ini diduga mengarah pada aktivitas gamma yang menyimpang dan disfungsi jaringan fungsional dan dengan demikian berkontribusi pada gejala kognitif dan negatif penyakit (McCutcheon et al., 2020).

2.1.5 Hipofungsi Reseptor NMDA pada Skizofrenia

Proyeksi glutamat dengan jalur dopamin mesokortikal di VTA mengatur pelepasan dopamin di korteks prefrontal. Jika reseptor NMDA pada interneuron GABA kortikal bersifat hipoaktif atau terjadi hipofungsi, maka jalur kortikal ke VTA akan menjadi terlalu aktif, menyebabkan pelepasan glutamat yang berlebihan di VTA. Ini akan menyebabkan stimulasi berlebihan dari interneuron GABA, yang pada akhirnya menyebabkan penghambatan neuron dopamin mesokortikal. Berkurangnya pelepasan dopamin di korteks prefrontal dan merupakan dasar biologis teoretis untuk gejala negatif dan kognitif dari skizofrenia (Stahl, 2021).

Ketika hipofungsi NMDA menyebabkan hiperaktivitas glutamat maka akan terjadi peningkatan pelepasan dopamin, yang akan menyebabkan gejala positif dan juga terdapat neuron glutamat yang memproyeksikan ke kumpulan neuron VTA yang berbeda, yaitu ke jalur mesokortikal. Hiperaktivitas neuron glutamat spesifik pada jalur mesokortikal akan menyebabkan efek berlawanan dari jalur mesostriatal: yaitu, berkurangnya pelepasan dopamin, dan ini secara hipotetis menyebabkan efek negatif, kognitif, dan gejala afektif dari skizofrenia (Stahl, 2021).

2.1.6 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 diagnosisnya sebagai berikut (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition, 2022*):

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.
- F. 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 PPDGJ-III dikodekan dengan F20. Adapun kriteria diagnosisnya sebagai berikut :

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. 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 inkoherensi atau pembicaraan yang

tidak relevan atau neologisme.

- c. Perilaku katatonik, seperti keadaan gaduh-gelisah (*excitement*), posisi tubuh tertentu (*posturing*), atau *fleksibilitas cerea*, *negativisme*, *mutisme*, dan *stupor*;
 - d. Gejala-gejala “negatif”: seperti sikap sangat apatis, bicara yang jarang dan respon emosional yang menumpul atau tidak wajar, biasanya yang mengakibatkan penarikan diri dari pergaulan sosial dan menurunnya kinerja sosial, tetapi harus jelas bahwa semua hal tersebut tidak disebabkan oleh depresi atau medikasi neuroleptika.
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.

2.1.7 Penatalaksanaan Skizofrenia

Penanganan gangguan skizofrenia dibagi menjadi terapi farmakologi dan non-farmakologi. Terapi farmakologi skizofrenia mengalami kemajuan pesat terutama setelah ditemukan obat antipsikotika generasi kedua (APG-II). Pasien skizofrenia lebih nyaman dengan APG-II karena kurangnya efek samping ekstrapiramidal, misalnya distonia, parkinsonisme, dan akatisia. Manfaatnya lebih terasa pada penggunaan jangka panjang karena jarang terjadi tardive diskinesia. *Outcome* jangka panjangnya lebih baik sehingga ia dapat memfasilitasi keberhasilan terapi psikososial dan rehabilitasi. Di samping kelebihanannya, APG-II mempunyai keterbatasan

yaitu risiko efek samping penambahan berat badan, diabetes dan gangguan kardiovaskuler .

2.2 Farmakoterapi Risperidone Pada Skizofrenia

2.2.1 Farmakokinetik dan Farmakodinamik Risperidone

Afinitas risperidone dan 9-hidroksirisperidon terhadap dopamin D4 dan D2 sama kuatnya bila dibandingkan dengan klozapin dan haloperidol. Tidak ada afinitas risperidone terhadap reseptor asetilkolin muskarinik sedangkan 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 klorpromazin dan 5-10 kali lebih kuat bila dibandingkan dengan klozapin. 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 dosis 1-4 mg memblok D2 reseptor dan aktivitas pada reseptor 5-HT₂ sesuai dengan yang dibutuhkan untuk memberikan efek terapi (Stahl, 2021).

Tindakan utama risperidone adalah untuk mengurangi aktivitas jalur dopaminergik dan serotonergik di otak, sehingga mengurangi gejala skizofrenia dan gangguan mood. Risperidone memiliki afinitas pengikatan yang tinggi untuk reseptor serotonergik 5-HT_{2A} jika dibandingkan dengan reseptor dopaminergik D₂ di otak. Risperidone berikatan dengan reseptor D₂ dengan afinitas yang lebih rendah daripada obat antipsikotik generasi pertama, yang berikatan dengan afinitas sangat tinggi. Pengurangan gejala ekstrapiramidal dengan risperidone, jika dibandingkan dengan pendahulunya, kemungkinan merupakan hasil dari afinitas moderatnya terhadap reseptor D₂ dopaminergik (Stahl, 2021).

2.2.2 Dosis dan Interaksi Risperidone Pada Skizofrenia

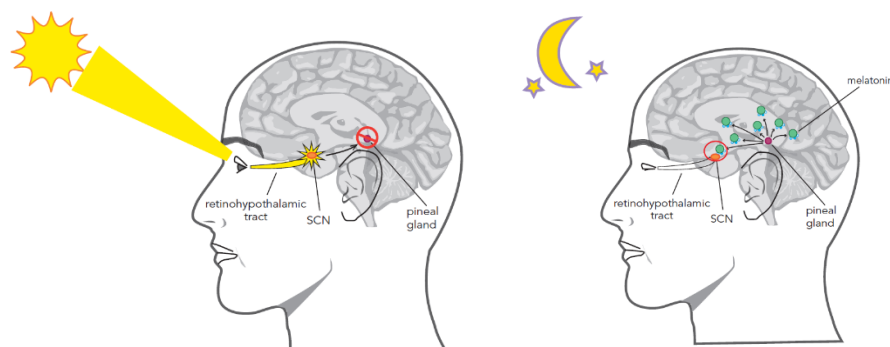
Untuk preparat oral, risperidone tersedia dalam dua bentuk sediaan yaitu tablet dan cairan. Dosis awal yang dianjurkan adalah 2 mg/hari dan besoknya dapat dinaikkan menjadi 4 mg/hari. Sebagian besar ODS membutuhkan 4-6 mg/hari. Bila ODS memperlihatkan agitasi, dianjurkan untuk memberikan terapi tambahan 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. Fluoxetin dan paroksetin menghambat enzim CYP2D6. Kedua obat ini memblokir konversi risperidone menjadi metabolitnya sehingga kadar risperidone dapat meningkat. Sebaliknya, karbamazepin menginduksi enzim CYP2D6 sehingga meningkatkan konversi risperidone menjadi metabolit 9-hidroksi risperidone (Stahl, 2021).

2.3 Tinjauan Umum Melatonin

2.3.1 Melatonin Pada Skizofrenia

Gagasan awal tentang hubungan antara kelenjar pineal dan gangguan kejiwaan berasal dari Descartes, yang menempatkan kelenjar pineal memiliki peran pada pemikiran rasional dan memiliki hubungan antara tubuh dan jiwa. Dengan pemikiran ini, ekstrak kelenjar pineal digunakan untuk mengobati gangguan jiwa dan keadaan psikotik pada awal abad ke-20. Produk hormonal utama dari kelenjar pineal adalah melatonin (MLT). Sekitar 80% sekresi pineal berbentuk MLT, meskipun produk lain, seperti 5-methoxytryptamine, juga disekresikan oleh kelenjar pineal (Morera-Fumero & Abreu-Gonzalez, 2013; Takahashi et al., 2019).

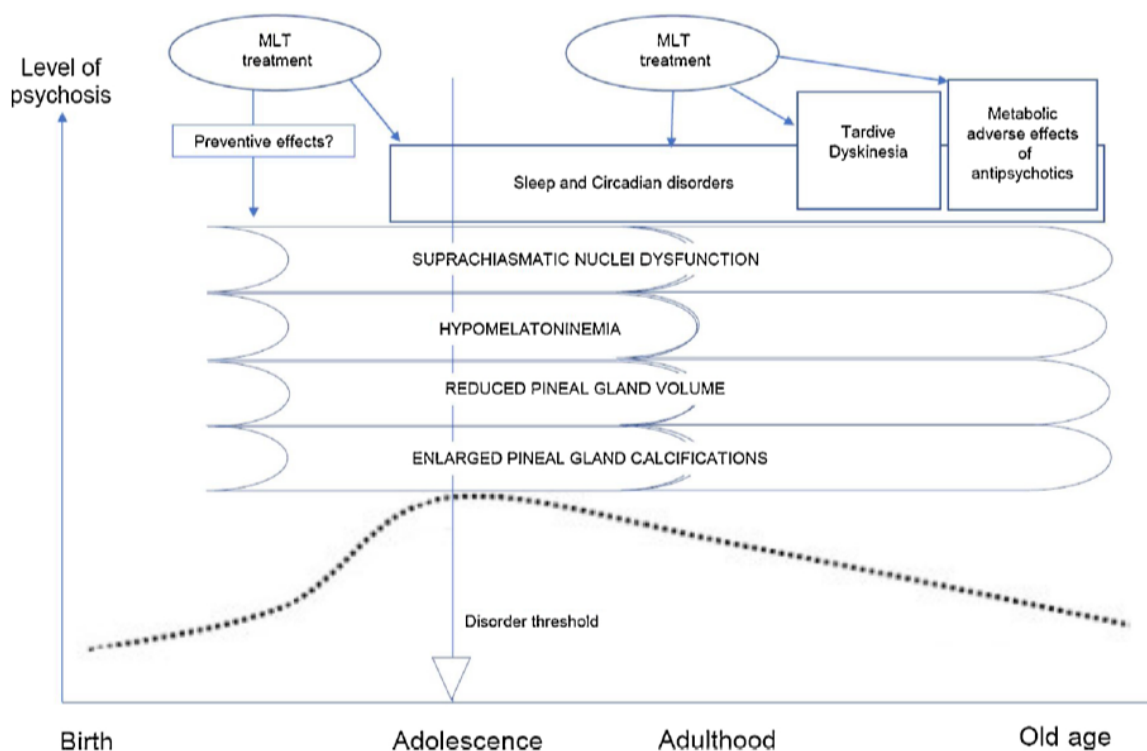


Gambar 6. Pengaruh keadaan gelap dan cahaya pada melatonin

Penelitian Vigano et al, 2001, mendapatkan bahwa kadar melatonin serum menurun secara signifikan pada pasien skizofrenia dibandingkan dengan kontrol sehat. Melatonin yang menurun dapat terjadi karena penurunan fungsi dari kelenjar pineal. Hal ini sejalan dengan temuan Findikli et al, 2015, yang mendapatkan terjadinya penurunan volume yang signifikan dari kelenjar pineal dari pemeriksaan MRI pada pasien skizofrenia (Bastos

et al., 2019)

Sekresi melatonin distimulasi oleh keadaan gelap dan dihambat oleh cahaya. Melatonin secara alami disintesis dari asam amino triptofan, yang diubah menjadi serotonin dan akhirnya diubah menjadi melatonin. *Suprachiasmatic nuclei* (SCN) di hipotalamus memiliki reseptor melatonin yang dapat mempengaruhi ritme sirkadian dan memperbaiki gangguan tidur. Melatonin diproduksi di kelenjar pineal, retina dan saluran pencernaan (Boland et al., 2022).



Gambar 7. Gangguan kelenjar pineal dan melatonin pada skizofrenia (Bastos et al., 2019)

Kadar melatonin malam hari pada pasien skizofrenia mengalami penurunan dibandingkan pada populasi yang sehat. Pada orang sehat,

kadar melatonin didapatkan 100-200 pg/mL pada malam hari. Dilaporkan, tidak ada perbedaan antara kadar melatonin serum pasien skizofrenia yang diobati dan tidak diobati. Pasien skizofrenia yang belum diobati, tidak menunjukkan perubahan kadar melatonin setelah mereka mulai diobati dengan antipsikotik atipikal (Bromundt et al., 2011; Morera-Fumero & Abreu-Gonzalez, 2013).

Penelitian Vigano et al, 2001, mendapatkan bahwa kadar melatonin serum menurun secara signifikan pada pasien skizofrenia dibandingkan dengan kontrol sehat. Melatonin yang menurun dapat terjadi karena penurunan fungsi dari kelenjar pineal. Hal ini sejalan dengan temuan Findikli et al, 2015, yang mendapatkan terjadinya penurunan volume yang signifikan dari kelenjar pineal dari pemeriksaan MRI pada pasien skizofrenia (Bastos et al., 2019).

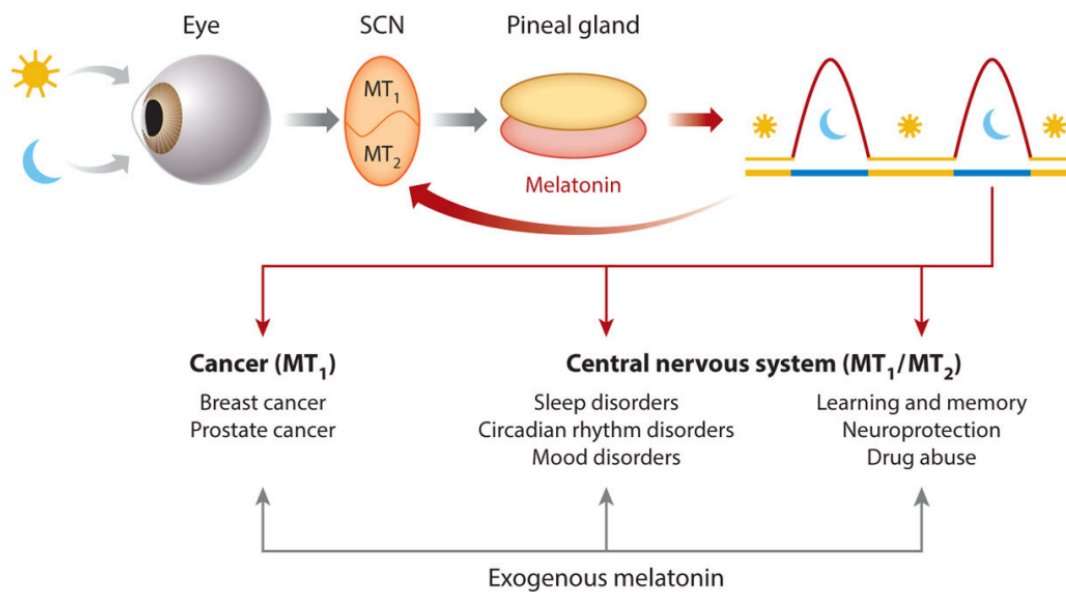
Dalam upaya mengatasi disfungsi tidur pada individu dengan skizofrenia, berbagai penelitian telah mengeksplorasi penggunaan melatonin eksogen. Administrasi ajuvan melatonin eksogen telah diakui memiliki manfaat terapeutik pada gangguan tidur pada populasi umum. Namun, hal itu relatif kurang dieksplorasi pada orang dengan skizofrenia. Selain itu, melatonin juga menunjukkan efek antioksidan dan neuroprotektif langsung dan tidak langsung, menunjukkan berbagai potensi penggunaan klinis untuk pengobatan skizofrenia (Naguy, 2022).

Pada pengobatan melatonin in vivo, terbukti melindungi terhadap kematian neuron terkait iskemia di wilayah CA1 hippocampus dan dikaitkan dengan peningkatan imunoreaktivitas MT2 dan kadar protein. Pengobatan

melatonin juga melindungi terhadap cedera iskemia atau reperfusi pada model tikus stroke melalui mekanisme yang dimediasi reseptor yang diblokir oleh 4P-PDOT atau luzindole. Selanjutnya, melatonin mendorong neurogenesis dan proliferasi sel melalui mekanisme yang bergantung pada reseptor MT2 (Naguy, 2022).

2.3.2 Melatonin dan Gejala Kognitif Pada Skizofrenia

Melatonin mengaktifkan dua reseptor, yaitu MT1 dan MT2 yang dapat memperbaiki siklus bangun-tidur, gangguan mood, kognitif dan memori, serta bersifat neuroprotektif. Gangguan kognitif dan memori terlihat pada uji coba tikus dengan reseptor MT2 *knockout*, dimana terjadi inhibisi LTP di hipokampus, yang mana merupakan suatu proses memperkuat hubungan antar neuron secara selektif dengan meningkatkan aktivitas sinaptik yang dapat berhubungan dengan fungsi memori. Penghambatan LTP ini diamati pada tikus MT2 *knockout* tetapi tidak pada tikus MT1 *knockout*, mengungkapkan fungsi unik reseptor MT2 untuk respon ini. Peran melatonin pada LTP menjelaskan fungsi melatonin dalam pembentukan memori (Larson et al., 2006; J. Liu et al., 2016; Thomson et al., 2021) .



Gambar 8. Terapi melatonin exogenous (Takahashi et al., 2019)

Pada *systematic review* mengenai pemberian melatonin pada pasien skizofrenia didapatkan 163 penelitian dari database searching. Setelah dilakukan skringing, didapatkan 15 penelitian yang dilakukan review dan diklasifikasikan berdasarkan variabel yang diteliti, yaitu *sleep outcomes*, *metabolic outcomes*, *tardive dyskinesia*, *cognitive function*, dan *benzodiazepine discontinuation*. Pada variabel *cognitive function*, didapatkan 2 penelitian, yaitu Baandrup, et al, 2016, yang menilai fungsi kognitif dan psikososial setelah *benzodiazepine withdrawal* pada pasien skizofrenia dan bipolar menggunakan 2mg *prolonged-release* melatonin selama 24 minggu, didapatkan tidak ada hubungan yang signifikan terhadap penambahan melatonin pada fungsi kognitif dibandingkan dengan plasebo. Pada penelitian Shirayama, et al, 2014, yang menilai *cognitive impairment* pada pasien skizofrenia dengan pemberian melatonin agonis dengan dosis

8mg / hari selama 6 bulan, dan didapatkan perbaikan fungsi kognitif secara signifikan yang diukur dengan *Rey Auditory Verbal Learning Test* pada pasien skizofrenia dan juga. (Baandrup et al., 2017; Duan et al., 2021; Shirayama et al., 2014).

Jalur kynurenine terlibat dalam patofisiologi skizofrenia. Peningkatan asam kynurenic (KYNA) yang merupakan sebuah metabolit neuroaktif dari jalur kyurenine ditemukan pada skizofrenia. Selain sebagai antagonis di situs glisin dari reseptor N-metil-d-aspartat (NMDA), KYNA juga merupakan antagonis nikotinik $\alpha 7$ kolinergik (Kegel et al., 2014; D. Liu et al., 2015).

Peningkatan kadar asam kynurenic (KYNA), yang dipotensiasi oleh jalur cAMP/PKA, di frontal korteks diduga menyebabkan defisit kognitif dan hipofrontalitas pada skizofrenia. Melatonin adalah penghambat signifikan jalur cAMP/PKA yang dapat mengakibatkan defisit kognitif yang diinduksi KYNA pada skizofrenia (Lee et al., 2019; J. Liu et al., 2016; Miller et al., 2006).

Hipotesis KYNA pada skizofrenia menyatakan bahwa gangguan kadar KYNA berimplikasi pada patofisiologi dari skizofrenia. Hipotesis ini didukung bahwa KYNA, sebagai antagonis reseptor glutamat endogen, dapat meniru fenomena seperti skizofrenia yang diinduksi oleh antagonis reseptor glutamat eksogen, bersama dengan bukti dari literatur praklinis dan klinis. Studi praklinis yang memanipulasi kadar KYNA telah menunjukkan pengaruhnya terhadap perilaku (fungsi kognitif) dan transmisi saraf (glutamatergik, dopaminergik) yang tidak normal pada pasien dengan skizofrenia. Kadar KYNA juga telah diukur meningkat pada pasien

skizofrenia dibandingkan dengan kontrol sehat (Plitman et al., 2017).

2.3.3 Indikasi Melatonin

Melatonin disetujui untuk insomnia di Uni Eropa dan beberapa negara lain, namun tidak disetujui oleh FDA untuk penggunaan medis apa pun. Melatonin dijual bebas di Amerika Serikat dan Kanada tetapi memerlukan resep di beberapa negara lain seperti Inggris. Melatonin eksogen digunakan untuk mengatasi kesulitan tidur (insomnia, gangguan ritme sirkadian), kanker (payudara, prostat, kolorektal), kejang, depresi, kecemasan, dan gangguan afektif. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa melatonin eksogen mungkin memiliki beberapa efek antioksidan (Anderson & Maes, 2012; Boland et al., 2022; Bromundt et al., 2011).

2.3.4 Efek samping Melatonin

Efek samping yang terkait dengan melatonin termasuk kelelahan, pusing, sakit kepala, iritabilitas, dan mengantuk. Disorientasi, kebingungan, berjalan dalam tidur, dan mimpi buruk juga telah diamati, seringkali dengan efek yang hilang setelah pemberian melatonin dihentikan. Melatonin dapat mengurangi kesuburan pada pria dan wanita. Pada pria, melatonin eksogen mengurangi motilitas sperma, dan pemberian jangka panjang telah terbukti menghambat kadar aromatase testis. Pada wanita, melatonin eksogen dapat menghambat fungsi ovarium (Boland et al., 2022).

2.4 Skala *Montreal Cognitive Assessment* versi Indonesia (MoCA-Ina)

Montreal Cognitive Assessment (MoCA) mulai dikembangkan awal tahun 2000. 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 *mild cognitive impairment*. Skor tertinggi adalah 30 poin, sementara skor 26 ke atas dianggap normal. Cut-off point MoCA berdasarkan berbagai studi di luar negeri adalah 26 (Effendi, Camelia, et al., 2018; Husein et al., 2010).

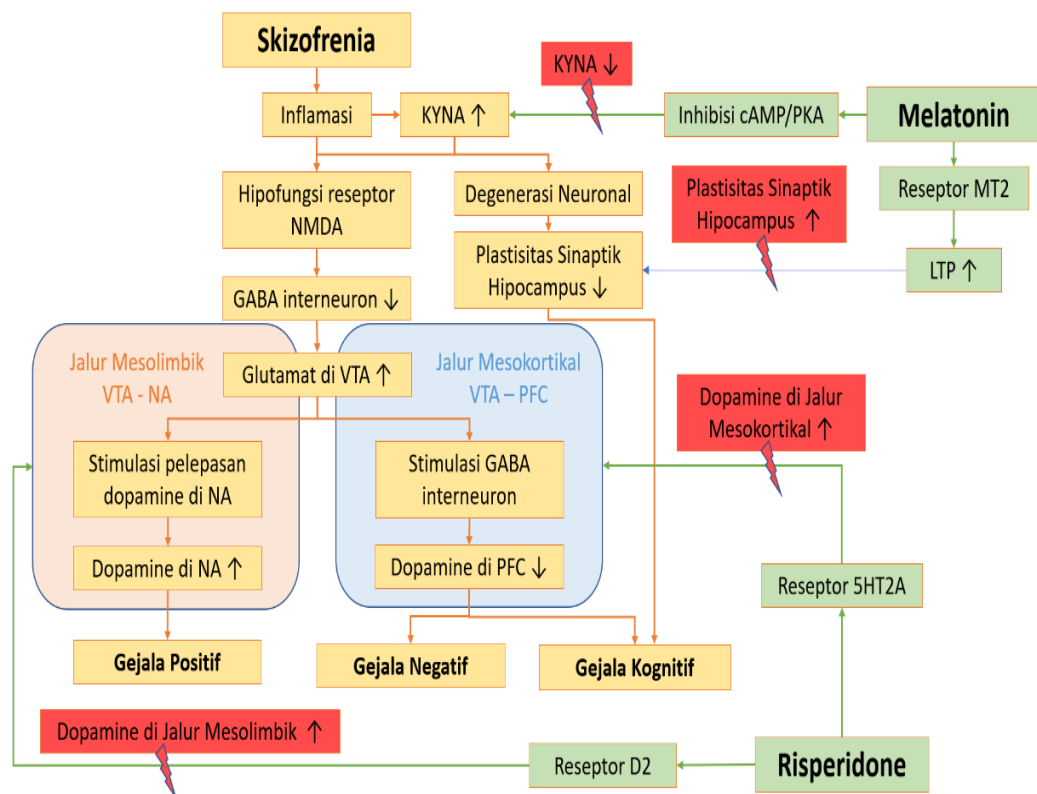
Validasi tes MoCA di Indonesia dilakukan dengan menggunakan konsep WHO yang terdiri atas 7 langkah. Dari hasil penelitian ini didapatkan nilai Kappa total antara 2 orang dokter (interrater) adalah 0,820. Sedangkan pada tiap-tiap ranah sebagai berikut : Visuospasial/eksekutif 0,817; penamaan (naming) 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 (Effendi, Amin, et al., 2018; Effendi, Camelia, et al., 2018)

BAB III

KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP

3.1 KERANGKA TEORI

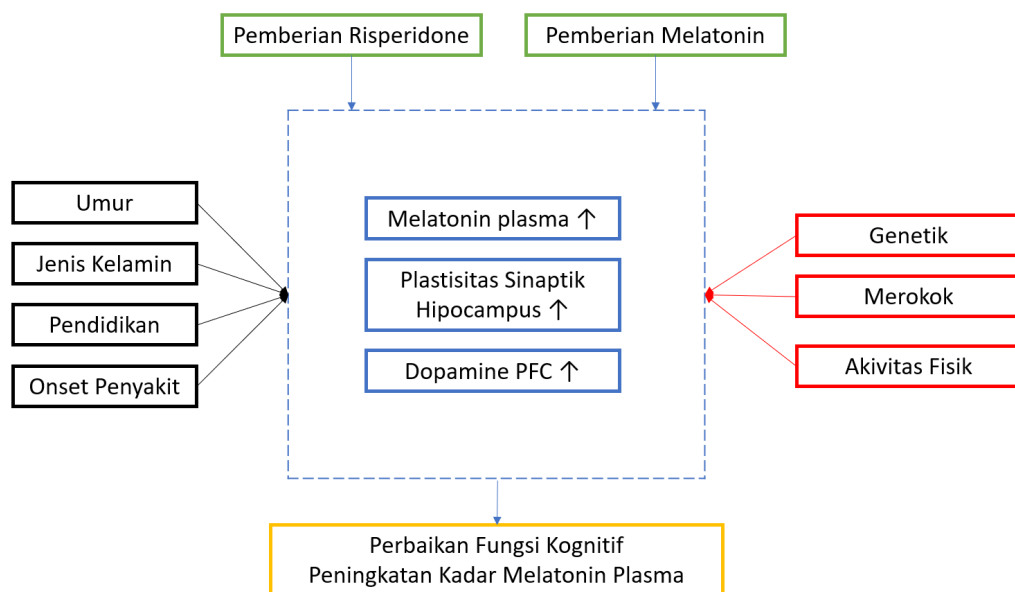
Berdasarkan teori yang telah dipaparkan dan ditelaah dari berbagai sumber, maka kerangka teori yang berhubungan dengan penelitian ini dapat dijabarkan pada skema berikut :



Bagan 1. Kerangka teori

3.2 KERANGKA KONSEP

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



- : Variabel bebas
- : Variabel antara
- : Variabel tergantung
- : Variabel kendali
- : Variabel perancu

Bagan 2. Kerangka konsep