

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Kajian teori

1. Skizofrenia

a. Definisi

Skizofrenia berasal dari bahasa Yunani, *schizein* yang berarti terpisah atau pecah dan *phren* yang berarti jiwa. Terjadi pecahnya atau ketidakserasian antara afek, kognitif dan perilaku. Skizofrenia adalah gangguan psikosa fungsional dengan gangguan utama proses pikir serta terpecahnya antara proses pikir, afek atau emosi, kemauan dan psikomotor disertai distorsi realita, terutama karena waham dan halusinasi, asosiasi terbagi-bagi sehingga muncul inkoherenasi, afek dan emosi inadkuat, serta psikomotor yang menunjukkan penarikan diri, ambivalensi dan perilaku *bizzare* (Hendarsyah, 2016; Sadock, 2017).

b. Epidemiologi

Setidaknya 1% penduduk di dunia menderita skizofrenia. Gejala skizofrenia biasanya muncul pada usia remaja akhir atau dewasa muda. Onset pada laki-laki biasanya antara 15-25 tahun dan pada perempuan antara 25-35 tahun. Prognosis biasanya lebih buruk pada laki-laki bila dibandingkan dengan perempuan. Onset setelah umur 40 tahun jarang terjadi. Kejadian skizofrenia pada pria lebih besar daripada wanita. Kejadian tahunan berjumlah 15,2 % per 100.000 penduduk, kejadian pada imigran dibanding penduduk asli sekitar 4,7%, kejadian pada pria 1,4 % lebih besar dibandingkan wanita (Sadock, 2017). Di Indonesia, hampir 70 % pasien yang dirawat di bagian psikiatri adalah karena skizofrenia. Angka di masyarakat berkisar 1-2 % dari seluruh penduduk pernah mengalami skizofrenia dalam hidup (Elvira & Hadisukanto, 2013; Sadock, 2017) .

c. Etiologi

1) Biologi

a) Genetik

Faktor genetik dan masa prenatal (sebelum kelahiran) dapat menyebabkan kerentanan terhadap skizofrenia. Skizofrenia sangat berhubungan dengan genetik, adopsi, keluarga dan studi kembar sangat mendokumentasikan heritabilitas skizofrenia. Heritabilitas merupakan ekspresi genetik dari jumlah varian fenotipe yang dijelaskan oleh variasi genetik. Dalam hal ini tidak mengukur seberapa banyak variasi fenotip yang disebabkan oleh gen melainkan mencerminkan kontribusi relatif faktor genetik dibandingkan non-genetik dalam menentukan fenotipe (Harrison, 2015).

Risiko skizofrenia pada keluarga tingkat pertama dari probandus sekitar 10 %, dibandingkan dengan pada keluarga tingkat dua 3 %. Studi keterkaitan genom telah mengidentifikasi setidaknya 15 lokus genetik yang rentan dengan keterkaitan moderat dengan skizofrenia termasuk aktivator oksidase DISC 1, Neuregulin 1, Dysbindin, pengoksidasi oksidase asam amino dan *catechol-o-methyl transferase* (Multani, 2014). Proses selanjutnya yang mempengaruhi perkembangan neuron di otak, terutama yang terjadi selama masa remaja dan terpapar peristiwa stres, dapat memicu ekspresi perilaku dari kerentanan ini (Harrison, 2015).

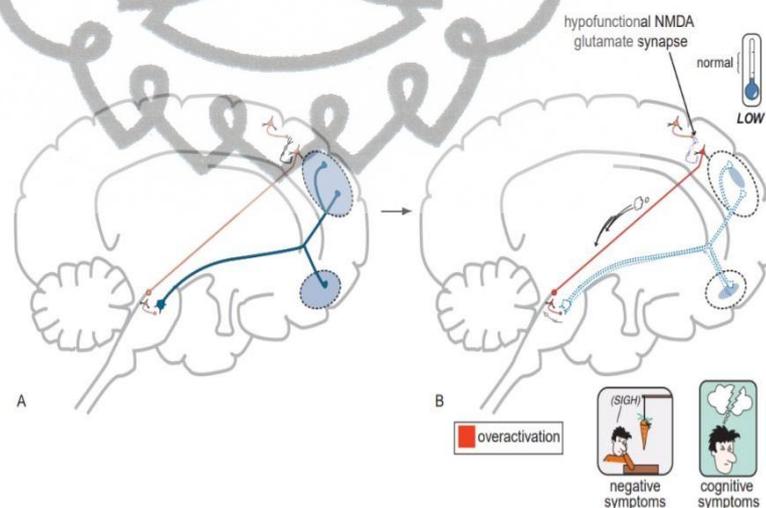
b) Neurotransmitter

i. Glutamat

Pada hipotesis glutamat, penyebab gejala skizofrenia adalah defisit neurotransmisi glutamat. Hipotesis tersebut berasal dari efek perilaku obat yang menghambat subtype reseptor glutamat. Glutamat adalah neurotransmitter eksitatorik utama di otak. Titik awal hipotesis menyatakan bahwa hipofungsi reseptor *N-methyl-d-aspartat* (NMDA) yang terletak

diantara neuron GABA-ergik menyebabkan berkurangnya pengaruh inhibitorik pada fungsi neuron sehingga ikut berperan menyebabkan skizofrenia. Berkurangnya aktivitas GABA-ergik dapat menyebabkan disinhibisi aktivitas glutamatergik yang menyebabkan hiperstimulasi neuron korteks melalui reseptor NMDA (Hasler, 2017; Savushkina *et al.*, 2019).

Kaitan glutamat dan gejala negatif dapat terjadi ketika glutamat dilepaskan dari neuron intrakortikal yang kemudian akan mengikat ke reseptor NMDA namun dikarenakan adanya hipofungsi pada reseptor tersebut maka glutamat tidak mampu berefek secara penuh melalui reseptor NMDA. Hipofungsi NMDA ini berakibat pada inhibisi pelepasan GABA yang mengakibatkan pelepasan glutamat yang kemudian akan mempengaruhi aktivitas dopamin baik pada mesolimbik maupun mesokorteks (Savushkina *et al.*, 2019).



Gambar 1. Glutamat dan gejala negatif (Stahl, 2013).

Proyeksi *cortical brainstem glutamate* berkomunikasi melalui jalur dopamin mesokortikal di daerah *ventral tegmental area* (VTA) melalui interneuron piramidal, mengatur pelepasan dopamin di korteks prefrontal. Pada bagian (B) jika reseptor NMDA pada interneuron GABA kortikal hipofungsional / hipofungsi,

maka jalur batang otak kortikal ke VTA akan terlalu aktif, menyebabkan pelepasan glutamat yang berlebihan di VTA. Hal Ini akan menyebabkan stimulasi yang berlebihan pada neuron piramidal batang otak, yang pada akhirnya menyebabkan inhibisi neuron dopamin mesokortikal. Ini akan mengurangi pelepasan dopamin pada korteks prefrontal dan merupakan landasan teori biologis untuk gejala-gejala negatif psikosis (Stahl, 2013).

ii. GABA

Neurotransmitter asam amino *inhibitory gamma-aminobutyric acid* (GABA) dikaitkan dengan patofisiologi skizofrenia didasarkan pada penemuan bahwa beberapa pasien skizofrenia kehilangan neuron GABA-ergik di hipokampus. GABA memiliki efek regulatori pada aktivitas dopamin, dan kehilangan neuron inhibitor GABA-ergik dapat menyebabkan hiperaktivitas neuron dopaminergik (Hasler, 2017; Stahl, 2013).

iii. Dopamin

Dopamin adalah neurotransmitter modulator yang diketahui berperan penting dalam skizofrenia. Empat jalur utama dopamin yang terkait neurobiologi skizofrenia dan efek samping obat antipsikotik antara lain mesolimbik, mesokorteks, nigrostriatal, dan tuberoinfundibular. Hiperaktivitas dopamin di mesolimbik dapat mendasari beberapa gejala positif skizofrenia (Marcsisin, 2017). Jalur dopamin-mesolimbik memperlihatkan hubungan antar sel dopaminergik di daerah tegmental ventral batang otak ke terminal akson di salah satu daerah limbik otak, yaitu nukleus akumben pada striatum ventral. Jalur ini diperkirakan memiliki peran penting dalam perubahan perilaku emosional, termasuk gejala positif psikosis seperti delusi dan halusinasi. Jalur dopamin mesolimbik juga mempunyai peran

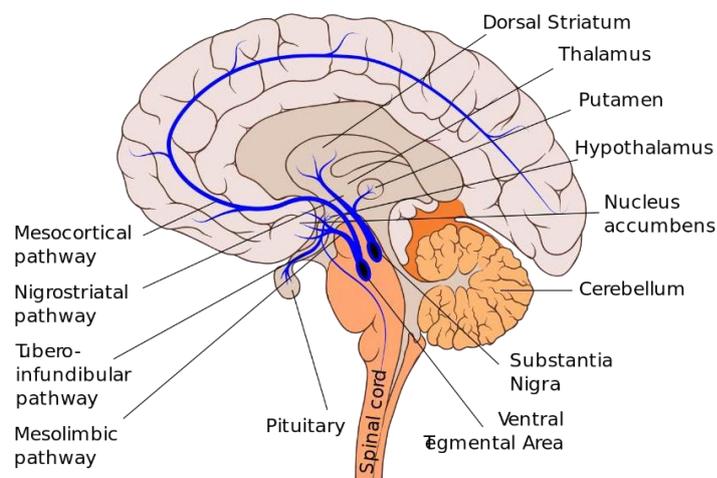
commit to user

penting untuk motivasi, rasa bahagia dan penghargaan (Stahl, 2013; Schatzberg & Nemeroff, 2014).

Pada jalur mesokorteks, terkait dengan gejala negatif dan kognitif skizofrenia melalui penurunan neurotransmisi dopamin di daerah korteks seperti korteks prefrontal (Schatzberg & Nemeroff, 2014; Stahl, 2013)

Beberapa bukti menunjukkan bahwa aktivitas dopaminergik limbik berlebihan berperan dalam psikosis.

- Beberapa penelitian *postmortem* melaporkan peningkatan kadar dopamin dan kepadatan reseptor D2 di nukleus akumben, kaudatum, dan putamen. Penelitian pencitraan telah menunjukkan peningkatan pelepasan dopamin striatal yang disebabkan oleh amfetamin, meningkatkan jumlah awal reseptor D2 striatal oleh dopamin ekstraselular dan tindakan lain yang konsisten dengan sintesis dan pelepasan dopamin striatal yang meningkat. Aktivitas dopaminergik kortikal atau hipokampus yang berkurang telah menjadi dasar gangguan kognitif dan gejala negatif skizofrenia (Katzung & J.Trevor 2015; Sadock, 2017; McCutcheon, Abi-Dargham & Howes, 2019).



Gambar 2 .Jalur dopaminergik pada otak manusia (Sayin, 2019).

iv. Serotonin

Skizofrenia diduga berhubungan dengan reseptor serotonin (5-HT). Penemuan bahwa indole halusinogen seperti LSD (*lysergic acid diethylamide*) dan meskalin adalah agonis serotonin (5-HT) yang menyebabkan pencarian halusinogen endogen dalam urin, darah, dan otak pasien dengan skizofrenia. Blokade reseptor 5-HT_{2A} merupakan faktor kunci dalam mekanisme tindakan kelas utama obat antipsikotik atipikal. Beberapa obat antipsikotik khususnya generasi kedua (antipsikotik atipikal) mengikat sub tipe reseptor 5-HT tertentu, khususnya 5-HT_{2A} dimana reseptor 5-HT_{2A} memodulasi pelepasan dopamin, norepinefrin, glutamat, GABA, dan asetilkolin di antara neurotransmiter lainnya di korteks, daerah limbik, dan striatum. Stimulasi reseptor 5-HT_{2A} menyebabkan depolarisasi neuron glutamat, namun juga stabilisasi reseptor (NMDA) pada neuron postsinaps (Katzung & J.Trevor, 2015).

c) Inflamasi

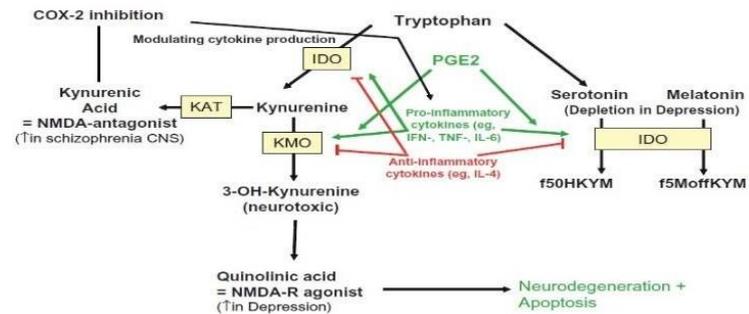
Mekanisme inflamasi berperan dalam skizofrenia, hal ini tampak pada neuroinflamasi otak termasuk glial (kehilangan dan aktivasi astroglial, aktivasi mikroglial), imunologik (sitokin, kemokin dan prostaglandin), dan oksidatif (oksigen reaktif dan spesies nitrogen). Mekanisme inilah yang menghasilkan disregulasi glutamatergik (hipofungsi) dan dopaminergik atau hiperfungsi limbik, hipofungsi frontal (Müller, 2018; Trépanier *et al.*, 2016).

Aktivasi mikroglia yang ditunjukkan dengan adanya efek inhibisi dari antipsikotik tipikal dan atipikal terhadap pelepasan sitokin inflamasi dan radikal bebas. Radikal bebas sendiri merupakan molekul yang bersifat tidak stabil dan diproduksi oleh tubuh kita sebagai bagian dari metabolisme normal tubuh kita. Radikal bebas ini mengoksidasi molekul lain dan menghasilkan

produk teroksidasi yang dapat menimbulkan perubahan biokimiawi. Stres oksidatif akan menginduksi sejumlah *reactive oxygen species* (ROS) yang menyebabkan kerusakan sel. Hal ini menjelaskan penyebab terjadinya berbagai macam penyakit dan gangguan mental, tidak hanya skizofrenia. Gambaran cairan cerebrospinal dan darah pada penderita skizofrenia menunjukkan kenaikan kadar sitokin proinflamasi (Laskaris *et al.*, 2016; Perkins, Jeffries & Do, 2020).

Pada saat mikroglia diaktifkan selanjutnya akan melepaskan sitokin pro-inflamasi dan radikal bebas, mediator ini diketahui menyebabkan degenerasi saraf, kelainan *white matter* dan penurunan neurogenesis. Interaksi neuron-mikroglia ini dapat menjadi salah satu faktor penting dalam patofisiologi skizofrenia. Tanda inflamasi dan aktivasi mikroglia pada jaringan otak *postmortem*, disfungsi sawar darah otak, peningkatan aktivitas retroviral dan lainnya juga merupakan indikator kuat adanya dasar imunologis etiopatologi skizofrenia (Laskaris *et al.*, 2016; Perkins, Jeffries & Do, 2020).

Sitokin proinflamasi mengakibatkan triptofan diubah mejadi *kynurenine* oleh *Indoleamine 2,3-Dioxygenase* (IDO). *Kynurenine* tersebut merupakan antagonis reseptor NMDA yang kemudian tidak dapat menangkap glutamat dan jumlah glutamat akan meningkat pada celah sinap sehingga berdampak apoptosis dan kerusakan hipokampus (Nickl-Jockschat & Abel, 2016). Adanya peningkatan QA berperan secara langsung untuk aktivasi reseptor glutamat (NMDA) dengan menstimulasi pelepasan glutamat dan menghambat reuptake glutamat pada sel astrosit dan menurunkan produksi *brain-derived neurotropic factor* (BDNF) (Febyan *et al.*, 2019; Müller, Myint & Schwarz 2011).



Gambar 3. Asam Kinurenin dan Inflamasi
(Müller, Myint & Schwarz 2011)

Sitokin memiliki peran penting dalam proses infeksi dan inflamasi yang menghubungkan antara otak dan sistem kekebalan tubuh. Sitokin meningkatkan usia hidup sel, menghubungkan jaringan saraf dengan benar, dan menginduksi apoptosis sel dengan merusak koneksi antar. Sitokin pro-inflamasi, termasuk *interleukins* (ILs), *interferon* (IFN), dan *tumor necrosis factor* (TNF), berfungsi dalam perkembangan sistem saraf pusat yang normal dan bertindak langsung pada sel saraf dan memodulasi neurotransmitter peptida. Kadar sitokin yang tidak normal tampaknya menjadi penyebab utama gangguan imunitas dan inflamasi pada dan bahkan pada sedikit perubahan kadar sitokin mungkin dapat mengakibatkan gangguan fungsional (Mitra *et al.*, 2017; Cai *et al.*, 2020).

d) Stress Oksidatif pada Skizofrenia

Beberapa penelitian menunjukkan perubahan enzim antioksidan pada skizofrenia, tetapi ini tidak selalu konsisten. Penurunan enzim antioksidan umumnya ditemukan pada pasien skizofrenia dibandingkan dengan kontrol. Peningkatan kadar produk peroksidasi lipid dan *nitric oxide* (NO) pada skizofrenia, sementara aktivitas superoksida dismutase ditemukan menurun secara signifikan pada gangguan tersebut, akan tetapi aktivitas glutathion peroksidase dan katalase tidak berpengaruh pada pasien

commit to user

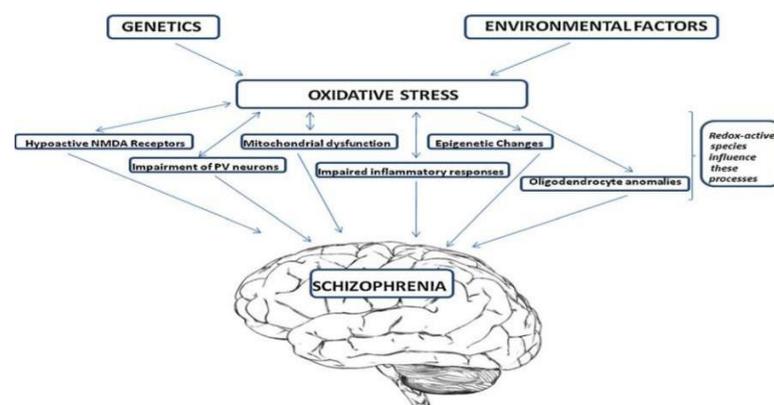
skizofrenia. Tingkat glutathion peroksidase juga telah dilaporkan tidak konsisten pada pasien dengan skizofrenia. Hasil pengukuran juga bertentangan dengan peningkatan, penurunan atau tidak ada perubahan dalam aktivitas enzim pada pasien skizofrenia. Menariknya, tingkat superoksida dismutase ditemukan tinggi pada pasien skizofrenia kronis atau rendah pada pasien skizofrenia episode pertama yang mendapat neuroleptik, menunjukkan bahwa keefektifan neuroleptik mungkin sebagian dimediasi dengan mempromosikan mekanisme antioksidan endogen (Bai *et al.*, 2018).

Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa perubahan sistem antioksidan menyebabkan gangguan kognitif dan perubahan biokimia yang relevan pada skizofrenia. Karena GSH telah terbukti memodulasi aktivitas glutamatergik, defisit GSH dapat berkontribusi pada disfungsi jalur glutamatergik yang bertanggung jawab untuk *Long-Term Potentiation* (LTP), untuk pembelajaran dan memori (Bitanhirwe & Woo, 2011).

Nitric oxide merupakan sebuah molekul biologi yang memiliki peran sebagai molekul *messenger*. sebagai mana fungsinya sebagai pemberi pesan, hal ini berkaitan dengan fisiologidan juga patologi. *Nitric oxide* merupakan radikal bebas yang memiliki efek pro dan antioksidan. *Nitric oxide* dalam fungsinya dapat berperan sebagai agen penangkal cedera oksidatif. *Nitric oxide* juga dapat merangsang dan memediasi reaksi oksidasi lipid dan pelindung oksidan dalam membran. *Nitric oxide* bereaksi cepat dengan radikal peroksil sebagai pertahanan penghentian rantai antioksidan. Namun, jika dibiarkan radikal bebas *nitric oxide* ini dapat bereaksi dengan radikal superoksida untuk membentuk peroksinitrit yang sangat beracun (Oliveira, Zuardi & Hallak, 2008; Bitanhirwe & Woo, 2011).

Penemuan ilmiah terbaru menunjukkan bahwa *nitric oxide* berhubungan dengan skizofrenia, pada sebuah penelitian mengatakan bahwa keadaan psikosis yang terdiri dari gejala negatif dan positif disebabkan oleh *phencyclidine* yang merupakan antagonis reseptor glutamat NMDA. Efek antagonis *phencyclidine* yang merupakan antagonis reseptor NMDA terbukti juga dapat memicu pengeluaran *nitric oxide* pada sistem saraf. Kemampuan yang dimiliki oleh *phencyclidine* ini membuktikan bahwa kadar *nitric oxide* dapat berubah pada saat terjadi psikosis. *Nitric oxide* bekerja juga pada jalur dopamin dan serotonin, abnormalitas dari jalur ini dikaitkan dengan aktivasi *nitric oxide*. Pada sebuah studi *postmortem* pada pasien skizofrenia didapatkan adanya aktivasi dari *nitric oxide* (Oliveira, Zuardi & Hallak, 2008; Bitanhirwe & Woo, 2011).

Ada temuan klinis dan praklinis dari oksidatif stress yang menyebabkan patologi otak pada skizofrenia melalui kemungkinan mekanisme inflamasi yang menyebabkan disfungsi mitokondria, kelainan oligodendrosit, perubahan epigenetik, hipoaktif NMDA reseptor glutamate dan kerusakan interneuron *gamma-aminobutyric acid* GABA (Bitanhirwe & Woo, 2011).



Gambar 4. Stress oksidatif dan skizofrenia

(Bitanhirwe & T. U. W. Woo, 2011)

commit to user

2) Faktor Lingkungan dan Psikososial

Faktor lingkungan yang mungkin berperan dalam etiologi skizofrenia mencakup komplikasi obstetri (mis., kelahiran prematur, berat lahir rendah, preeklampsia dan hipoksia) serta paparan prenatal atau gestasional terhadap infeksi. Kelahiran yang terjadi pada musim dingin-musim semi sebagai faktor risiko skizofrenia, menunjukkan bahwa infeksi influenza ibu selama kehamilan mungkin mengganggu perkembangan otak janin. Paparan infeksi mikroba lainnya (mis, toksoplasmosis dan penyakit genitourinari) selama masa gestasi juga dapat membahayakan perkembangan saraf (Sadock, 2017; Harrison, 2015).

Teori psikoanalitik Sigmund Freud menyatakan skizofrenia berasal dari perkembangan yang terfiksasi. Fiksasi ini mengakibatkan defek pada perkembangan ego dan defek-defek ini memberikan kontribusi terhadap gejala-gejala skizofrenia. Pada dinamika keluarga, sejumlah pasien skizofrenia berasal dari keluarga-keluarga yang disfungsi. Perilaku keluarga patologis dapat meningkatkan stres emosional yang merupakan hal yang rentan pada pasien skizofrenia (Sadock, 2017).

2. Gejala Negatif Pada Skizofrenia

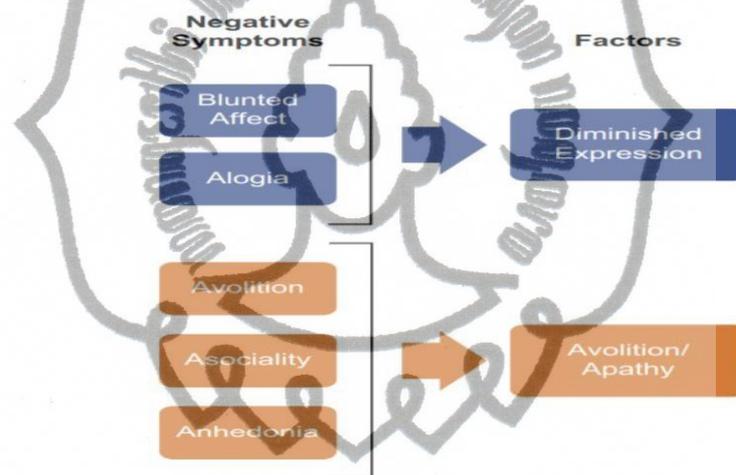
a. Definisi

Gejala negatif menurut Eugen Bleuler menggambarkan individu dengan skizofrenia memiliki wajah tanpa ekspresi, tidak peduli terhadap segala sesuatu dan tidak memiliki keinginan untuk melakukan apa pun baik atas inisiatif mereka sendiri atau atas perintah orang lain. Emil Kraepelin melaporkan kebodohan (tidak respon) emosional dan hilangnya minat atas kemauan. Dide dan Guiraud memperkenalkan konsep *athymhormia*, termasuk kehilangan emosi dan pengaruh, serta kehilangan dorongan. Delay dan Deniker menggambarkan bentuk

commit to user

skizofrenia yang ditandai oleh tidak adanya tenaga atau keinginan dan ketidakpedulian sebagai lawan dari agitasi dan delusi.

Gejala negatif pada penelitian akhir-akhir ini di temukan lebih sering dimana pada dua penelitian *retrospective cross-sectional* yang melibatkan lebih dari 1000 orang dengan skizofrenia melaporkan bahwa lebih dari 50 % peserta penelitian memiliki setidaknya satu gejala negatif. Mereka dikaitkan dengan hasil fungsional yang buruk dan menimbulkan ketergantungan berlebih pada orang dengan skizofrenia, keluarga mereka dan sistem perawatan kesehatan (Galderisi *et al.*, 2018; Marder & Galderisi, 2017; Remington *et al.*, 2016).



Gambar 5. Gejala Negatif (Galderisi *et al.*, 2018).

b. Bentuk Gejala Negatif

Batasan antara gejala negatif dan gangguan kognitif, kedua domain tersebut memiliki hubungan yang kuat dengan fungsi kehidupan nyata karena banyak studi telah menggunakan instrumen penilaian sebagai komponen dari konstruksi gejala negatif sehingga sulit untuk mengatakan apakah kesamaan antara dua penilaian dijelaskan dengan baik. Beberapa tumpang tindih dan tidak dapat dikesampingkan ketika mempertimbangkan misalnya, bahwa gangguan fungsi eksekutif mungkin mengganggu perilaku yang mengarah pada tujuan yang diperlukan untuk mendapatkan penghargaan (*reward system*), yang saat

ini dikonseptualisasikan sebagai mekanisme yang berkontribusi pada penghindaran, kefasihan verbal yang buruk (yaitu defisit dalam kemampuan untuk mengambil informasi dari memori) dianggap mendasari alogia dan kognisi sosial yang buruk dapat mengakibatkan atau merupakan hasil dari asosialita (Remington *et al.*, 2016; Correll & Schooler, 2020; Galderisi *et al.*, 2018).

Tabel 1 Karakteristik Gejala Negatif

Sub Domain	Karakteristik
Afek tumpul (afek datar, ekspresi yang menumpul)	Kurangnya intensitas atau rentang emosi yang ditampilkan baik vokal maupun non verbal seperti intonasi, ekspresi wajah, gerakan tangan dan tubuh.
Alogia (<i>poverty of speech</i>)	Jumlah bicara berkurang, berkurangnya spontanitas bicara dan hilangnya kefasihan berbicara.
Amotivasi (kehilangan kemauan)	Kurangnya inisiatif dan perilaku yang memiliki tujuan seperti pekerjaan, belajar, olahraga, kebersihan diri dan tugas sehari-hari, terutama aktivitas yang membutuhkan usaha (kognitif, fisik) dan kegiatan organisasi yang signifikan. Selain itu juga kurangnya keinginan dalam melakukan aktivitas, ini berkaitan dengan apatis dan kurangnya energi.
Anhedonia (kurangnya kemampuan untuk merasakan dan mengantisipasi rasa bahagia atau perasaan senang)	Rasa seperti penghargaan (<i>reward</i>) atau pengalaman menyenangkan (menginginkan sesuatu dengan amat sangat) secara konsisten terganggu dan tampak jelas dibandingkan dengan apresiasi (menyukai) pengalaman itu.
Asosial (penarikan sosial)	Berkurangnya minat terhadap, kurangnya motivasi, kurangnya apresiasi pada interaksi sosial dengan orang lain seperti keluarga dan

	teman. Selain itu kurang minat pada hubungan intim (seksual), bersikap independen terhadap masalah somatik. Pada anak- anak dapat sampai kehilangan minat bermain bersama (Millan <i>et al.</i> , 2014).
--	--

c. Patofisiologi Gejala Negatif

Patofisiologi gejala negatif masih belum jelas. Secara neurobiologi gejala negatif skizofrenia besar kemungkinan terjadi karena adanya sistem saraf ireguler pada daerah frontokortiko-temporal, kortiko-striatal. Adanya temuan baru menyebabkan terjadinya heterogenitas pada hipotesis gejala negatif. Sebagai gangguan pada bagian otak, gejala negatif skizofrenia memiliki dua hipotesis yang paling mungkin terlibat yaitu hipotesis dopamin dan glutamat. Kedua hipotesis ini lebih banyak di dukung oleh penelitian terbaru akhir-akhir ini (Galderisi *et al.*, 2018; Marder & Galderisi, 2017).

Pelepasan dopamin di korteks prefrontal menimbulkan peningkatan aktivasi reseptor D1 yang berguna pada perbaikan kognisi dan gejala negatif. Reseptor D3 juga telah dikaitkan dengan peningkatan pelepasan asetilkolin di korteks prefrontal. Regulasi rangsangan glutamatergik di korteks prefrontal dan regulasi dopamin, fosforilasi CREB 50 dan osilasi gamma 51 di hipokampus, semua mekanisme ini berpotensi pada modulasi kognisi dan atau gejala suasana hati yang berhubungan dengan skizofrenia (Correll & Schooler, 2020; Remington *et al.*, 2016).

d. Penatalaksanaan Gejala Negatif

1) Psikofarmaka

a) Antipsikotik

Antipsikotik generasi pertama efektif menangani gejala positif. Sedangkan antipsikotik generasi kedua efektif dalam menangani gejala negatif. Antipsikotik generasi kedua diketahui memiliki risiko efek samping ekstrapiramidal yang lebih rendah

dibandingkan antipsikotik generasi pertama. Isu mengenai kekuatan efikasi antar keduanya, hingga kini masih menjadi topik yang menarik dan seringkali dikaitkan dengan efek samping (Stahl, 2013).

b) Antidepresan

Pasien skizofrenia selain mengalami gejala positif dan negatif juga dapat mengalami episode depresi, meskipun ada pengurangan gejala psikotik positif yang memadai dengan terapi antipsikotik. Pada praktik sehari-hari penggunaan antidepresan semakin meningkat dan efektif pada pasien dengan skizofrenia. Terapi antidepresan membantu gejala positif, negatif dan kognitif. Antidepresan di hubungkan oleh bukti yang melibatkan disfungsi sistem serotonergik (5-HT) dalam patofisiologi psikosis. Sebagian besar pengobatan yang memodulasi sistem serotonin bekerja pada obat antidepresan. Selain itu, terapi antidepresan pada skizofrenia didukung oleh data yang menunjukkan pengurangan pada risiko tinggi psikosis, relaps psikotik pada skizofrenia dan depresi paska psikotik (Galling *et al.*, 2018; Stahl, 2013).

c) *Mood Stabilizer*

Pilihan terapi augmentasi *mood stabilizer* semakin ramai digunakan pada pasien skizofrenia. Pemberian antipsikotik sebagai monoterapi dianggap belum memberikan hasil yang optimal. Secara internasional saat ini banyak dilakukan penambahan terapi termasuk *mood stabilizers* pada pasien skizofrenia sebagai terapi augmentasi. Obat tambahan ini bisa digunakan untuk mengurangi gejala dan keluhan seperti agresivitas atau gejala positif pada skizofrenia (Galling *et al.*, 2018).

Pada penelitian praktik klinis yang menggabungkan antipsikotik dengan antiepilepsi pasien skizofrenia, menunjukkan bahwa lamotrigin memiliki efek terapeutik pada hasil total skor

psikopatologi. Pada penelitian meta-analisis lain ditemukan pengobatan kombinasi clozapine didapatkan bahwa lamotrigin lebih unggul dari plasebo dari hasil total skor psikopatologi. Pilihan *mood stabilizer* klasik yang terdiri dari litium, valproat, lamotrigin, dan karbamazepin memiliki efek antimanik, antidepresan dan profilaksis, pilihan untuk bipolar dan sebagai terapi pembantu dalam depresi dan skizofrenia (Gardea-Resendez *et al.*, 2020; Baandrup, 2020).

2) Nonpsikofarmaka

Intervensi psikososial merupakan bagian terapi yang dapat meningkatkan kesembuhan skizofrenia jika diintegrasikan dengan terapi farmakologis. Terapi nonfarmakologis psikososial ditujukan untuk memberikan dukungan emosional pada pasien. Terapi psikososial dimaksudkan agar penderita mampu kembali beradaptasi dengan lingkungan sosial sekitarnya dan mampu merawat diri, mampu mandiri tidak tergantung pada orang lain sehingga tidak menjadi beban bagi keluarga dan masyarakat (Sadock, 2017; Perhimpunan Dokter Spesialis Kedokteran Jiwa Indonesia, 2011).

3) Terapi Adjuvan Vitamin E

a. Vitamin E (*tocopherol*)

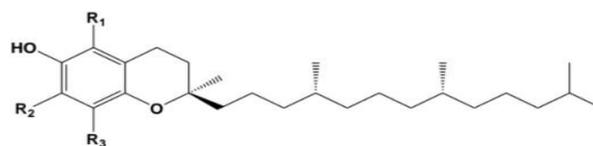
Vitamin E ditemukan pada tahun 1922 oleh Evans dan Bishop, dengan istilah *tocopherol* (dari bahasa Yunani, *tocos* berarti kelahiran anak dan *phero* berarti mengasuh). Vitamin E adalah nama umum untuk semua metil-tokol, jadi istilah *tocopherol* bukan sinonim dari vitamin E namun pada praktek sehari-hari, kedua istilah tersebut disinonimkan. **Vitamin E** adalah vitamin yang bersifat larut dalam lemak (*fat-soluble*) dan kaya akan unsur-unsur antioksidan. Vitamin E merupakan sebuah nama kolektif, mengacu pada sebuah grup yang terdiri atas delapan

senyawa yang larut dalam lemak, dengan molekul utamanya adalah *tocopherol* dan *tocotrienol* (Azzi, 2018; Poedjiadi, 1994).

Vitamin E memiliki sifat tidak berbau dan tidak berwarna, suplemen vitamin E yang dijual komersil biasanya berwarna kuning muda hingga kecokelatan. Vitamin E larut dalam lemak dan dalam pelarut organik, tetapi tidak larut dalam air tubuh (Niki & Traber, 2012; Azzi, 2018).

Istilah vitamin E merujuk kepada dua kelompok senyawa, *tocopherol* dan *tocotrienols*. Semua bentuk vitamin E mengandung dua bagian, -kepala dan -ekor. Kepala mengandung sebuah struktur cincin aromatik, yang disebut kroman atau kromanol dan merupakan tempat kerja antioksidan. Ekor *tocopherol* adalah sebuah gugus *phytyl*, sementara ekor *tocotrienol* adalah sebuah gugus *polyisoprenoid*. Ekor vitamin E berfungsi sebagai media berjalannya vitamin dalam membran lipid, jaringan adiposa dan dalam permukaan lipid dan inti lipoprotein tubuh (Niki & Traber, 2012; Azzi, 2018).

Vitamin E merupakan vitamin yang mempunyai 2 macam struktur yang berbeda yaitu *tocopherol* dan *tocotrienol*, dari kedua kelompok tersebut terdapat 8 buah ikatan yaitu 4 *tocopherol* dan 4 *tocotrienol*. Diantara delapan macam substansi tersebut substansi α *tocopherol* adalah jenis yang mempunyai aktivitas biologi yang tertinggi dan terdapat dalam jumlah besar dalam jaringan tubuh (Niki & Traber, 2012; Azzi, 2018).



Gambar 6. Struktur Vitamin E (Sumbono, 2019).

Struktur kimia vitamin E terdiri dari rantai kroman dan phitil. Pada rantai kroman terdapat cincin fenol dan heterosiklik. Cincin

fenol pada rantai kroman memiliki gugus OH yang menyumbangkan atom H untuk radikal, sehingga menstabilkan elektron yang tidak berpasangan. Hal tersebut melibatkan donasi hidrogen fenol ke radikal bebas dari asam lemak (atau O^{-2}) untuk melindungi serangan senyawa tersebut pada *Polyunsaturated Fatty Acids* (PUFAs) yang lain (Yuliana, 2018; Azzi, 2018).

Fungsi utama vitamin E adalah sebagai antioksidan dalam pencegahan oksidasi komponen sel (contohnya, asam lemak tidak jenuh ganda) oleh molekul oksigen dan radikal bebas. Sumber vitamin E untuk manusia adalah minyak nabati seperti minyakbunga matahari, minyak jagung, dan minyak zaitun serta sayur- mayur hijau. Vitamin E paling berlimpah di dalam bibit minyak gandum. Sumber vitamin E hewani adalah di dalam jaringan adipose atau tisu, mentega, dan kuning telur. Beberapa sumber vitamin E secara rinci yakni ditampilkan pada tabel berikut (Wijayanti, 2017).

Tabel 2. Sumber Vitamin E (Wijayanti, 2017).

Mg/(100 g)	Sumber	mg/(100 g)	Sumber
150	Minyak bibit gandum	1.4	Minyak wijen
41	Minyak bunga matahari	1.1-1.5	Asparagus
95	Minyak kenari	1.5	Buah kiwi
34	Minyak safflower	0.78-1.5	Brokoli
15-26	Minyak kacang-kacangan	0.8-1	Labu-labuan
15	Minyak kelapa	0.26-0.94	Kentang
14	Minyak zaitun	0.9	mangga
12.2	Krokot	0.54-0.56	Tomat
1.5-3.4	bayam, lobak cina	0.36-0.44	Rockfish
2	Buah advokat	0.3	Pepaya
0.13-0.22	Sayuran hijau		

b. Farmakologi Vitamin E

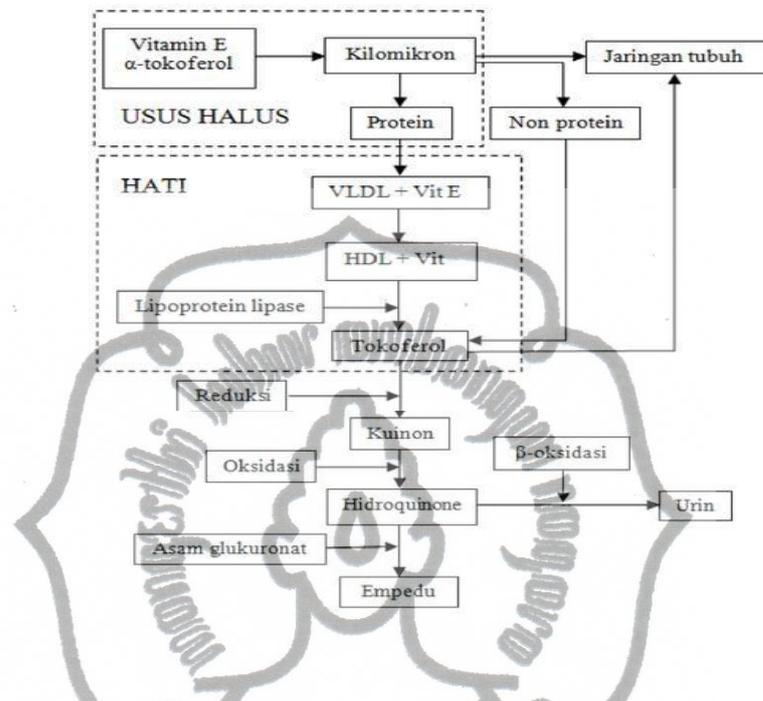
Penyerapan vitamin E relatif rendah yakni sekitar 20 % - 40 % oleh usus. Penyerapan vitamin E ini dihambat oleh asam lemak jenuh. Penghambatan penyerapan vitamin E karena interaksi antara *tacopherol* dan asam lemak tak jenuh dalam lumen usus. Dalam sel mukosa usus, semua vitamin E yang dimasukkan ke dalam

kilomikron. Jaringan mengambil sebagian vitamin E dari kilomikron. Sebagian besar sisa-sisa vitamin E dari kilomikron masuk ke hati. Protein yang mengikat α -*tacopherol* mentransfer α -*tacopherol* ke hati, kemudian diekspor dalam bentuk *very low density lipoprotein* (VLDL) untuk diserap oleh jaringan. Hasil metabolisme VLDL diubah menjadi *low density lipoprotein* (LDL) dan *high density lipoprotein* (HDL). Vitamin E lainnya yang tidak terikat oleh protein tidak dimasukkan ke dalam VLDL, tetapi dimetabolisme di hati dan diekskresikan. Lipoprotein lipase melepaskan vitamin dengan menghidrolisis trigliserol yang di kilomikron dan di VLDL, sedangkan vitamin E yang terikat pada HDL secara terpisah dimediasi reseptor penyerapan lainnya (Sumbono, 2016).

Tacopherol dapat mengalami oksidasi reversibel ke epoksida, diikuti oleh pembelahan cincin menghasilkan *kuinon*, yang direduksi menjadi *hydroquinone* dan terkonjugasi oleh asam glukuronat diekskresi dalam empedu. Proses tersebut, merupakan rute utama ekskresi. Rantai sisi *kuinon* dan *hydroquinone* dapat teroksidasi oleh β -oksidasi. Produk oksidasi ini serta konjugatnya diekskresikan dalam empedu (feses) sekitar 1% dari metabolisme. Sedangkan, sebagian besar vitamin E yang diekskresikan oleh urin merupakan bentuk oksidasi dari vitamin E lainnya (Sumbono, 2016).

Membran sel tubuh manusia terutama terdiri atas asam lemak tidak jenuh ganda yang sangat mudah dioksidasi oleh radikal bebas. Proses peroksidasi lipida (sebuah reaksi kimia yang melibatkan kemerosotan oksidatif asam lemak tidak jenuh ganda) ini dapat menyebabkan kerusakan struktur dan fungsi membran sel. Reaksi ini dipercepat oleh kehadiran tembaga dan besi yang dapat dicegah bila semua radikal bebas dapat di eliminasi oleh

antioksidan (Sumbono, 2016; Yuliana, 2018). Berikut proses metabolisme vitamin E dalam bentuk gambar:



Gambar 7. Proses Metabolisme Vitamin E (Sumbono, 2016).

Meskipun vitamin E memiliki manfaat pada tubuh, namun terdapat efek samping pada penggunaan dosis besar. Pada suplemen vitamin E jika konsumsi berlebihan dari yang dibutuhkan dapat merusak kesehatan. Beberapa efek samping yang umum, terkait dengan bentuk suplemen vitamin E; mual, sakit kepala, penglihatan kabur, kesulitan saat bernapas, pembengkakan wajah atau bibir, gatal-gatal atau eksim pada kulit. Pemberian vitamin E berdasarkan keadaan klinis dari defisiensi yang dapat terlihat dari kadar serum yang rendah dan peningkatan fragilitas eritrosit terhadap hydrogen peroksida. Keadaan ini tampak pada bayi prematur, pada pasien dengan sindrom malabsorpsi, steatore dan penyakit dengan gangguan absorpsi lemak (Woro & Fajri, 2016).

Dosis yang dianjurkan pada defisiensi anak-anak oral 1 UI/kg BB, bayi prematur 5 - 25 UI sehari. Untuk prevensi dewasa 60 - 75 mg sehari, dosis alternatif sebagai antioksidan 400 – 600 mg/hari (Woro & Fajri, 2016).

c. Vitamin E sebagai Antioksidan

Vitamin E merupakan salah satu vitamin yang aktivitas antioksidannya tinggi dibanding dengan antioksidan lain. Vitamin E terletak dalam lapisan fosfolipida membran sel, berfungsi sebagai pemelihara keseimbangan intraseluler dan sebagai antioksidan. Sebagai antioksidan, vitamin E berfungsi sebagai donor ion hidrogen untuk radikal bebas, melindungi asam lemak tidak jenuh ganda dan senyawa lain di membran sel juga LDL dari oksidasi oleh radikal bebas. Radikal bebas merupakan salah satu bentuk senyawa oksigen reaktif, yang secara umum diketahui sebagai senyawa yang memiliki elektron yang tidak berpasangan (Mitra *et al.*, 2017).

Ada beberapa jenis Vitamin E (*tocopherol*) dalam bentuk alami. Semuanya merupakan 6- hidroksikromana atau tokol yang tersubstitusi isoprenoid. Penyerapan aktif lemak meningkatkan absorpsi vitamin E. Gangguan penyerapan lemak dapat menimbulkan defisiensi vitamin E. Vitamin E di dalam darah diangkut oleh lipoprotein, pertama - tama lewat penyatuan ke dalam kilomikron yang mendistribusikan vitamin ke jaringan yang mengandung lipoprotein lipase serta ke hati dalam fragmen sisa kilomikron dan kedua lewat pengeluaran dari dalam hati dalam VLDL. Vitamin E disimpan dalam jaringan adiposa (Mitra *et al.*, 2017; Sumbono, 2016).

Vitamin E (*tocopherol*) bertindak sebagai antioksidan dengan memutuskan berbagai reaksi rantai radikal bebas sebagai akibat kemampuannya untuk memindahkan hydrogen fenolat kepada

radikal bebas peroksil dari asam lemak tak jenuh ganda yang telah mengalami peroksidasi. Radikal bebas fenoksi yang terbentuk kemudian bereaksi dengan radikal bebas peroksil selanjutnya. Dengan demikian α - *tocopherol* tidak mudah terikat dalam reaksi oksidasi yang reversible, cincin kroman dan rantai samping akan teroksidasi menjadi produk non radikal bebas (Thompson & Cooney, 2020; Wijayanti, 2017).

Radikal bebas adalah molekul, atom atau gugus yang memiliki 1 atau lebih elektron yang tidak berpasangan pada kulit terluarnya sehingga sangat reaktif dan radikal seperti misalnya radikal bebas turunan *reactive oxygen species* (ROS). Radikal bebas cukup banyak jenisnya tapi yang keberadaannya paling banyak dalam sistem biologis tubuh adalah radikal bebas turunan oksigen atau ROS dan *reactive nitrogen species* (RNS). Radikal - radikal bebas ini merupakan hasil pemecahan homolitik dari ikatan kovalen suatu molekul atau pasangan elektron bebas suatu atom. ROS sebagian besar merupakan hasil metabolisme sel normal di dalam tubuh (ROS endogen) dan sebagian kecil merupakan paparan dari zat-zat lain atau radikal-radikal dari luar tubuh (ROS eksogen) yang dapat menyebabkan terjadinya inflamasi.

ROS endogen merupakan respon fisiologis dari hasil metabolisme sel-sel normal tubuh seperti misalnya metabolisme karbohidrat dan protein. Paparan dari luar tubuh merupakan oksigen reaktif yang berasal dari polutan lingkungan, radiasi, infeksi bakteri, jamur dan virus. *Reactive Oxygen* terdiri dari superoksida ($\text{O}_2^{\cdot-}$), hidroksil (OH^{\cdot}), peroksil (ROO^{\cdot}), hidrogen peroksida (H_2O_2), singlet oksigen (O_2), oksida nitrit (NO^{\cdot}), peroksinitrit (ONOO^{\cdot}) dan asam hipoklorit (HOCl). Radikal bebas yang paling banyak terbentuk di dalam tubuh adalah superoksida. Superoksida ini akan diubah menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2). Hidrogen ini dalam tahap propagasi akan diubah menjadi radikal

hidroksil ($\cdot\text{OH}$). Radikal hidrosil inilah yang menyebabkan terjadinya peroksidasi lemak pada membran sel sehingga sel mengalami kerusakan (Firth *et al.*, 2017; Stahl 2013; Cai *et al.*, 2020).

Radikal bebas mempunyai sifat reaktifitas tinggi, karena mampu menarik elektron disekitarnya, serta dapat mengubah suatu molekul menjadi suatu radikal. Kemampuan radikal bebas dalam menarik elektron, sama halnya dengan oksidan. Maka dari itu radikal bebas dapat digolongkan sebagai oksidan, tetapi tidak semua oksidan dapat digolongkan sebagai radikal bebas. Radikal bebas akan membentuk radikal baru apabila bertemu molekul lain, sehingga terjadi reaksi berantai (*chain reaction*) yang bersifat merusak sel. Daya rusak radikal bebas jauh lebih besar, dibanding dengan oksigen biasa. Reaksi rantai tersebut akan berhenti apabila di dalam sel terdapat antioksidan (Widayati, 2020).

Stres oksidatif merupakan suatu kondisi dimana pembentukan ROS melebihi kapasitas sistem pertahanan antioksidan. Hal tersebut terjadi akibat peningkatan produksi ROS, penurunan pertahanan antioksidan ataupun keduanya. Ketidakseimbangan ini mengakibatkan oksidasi biomolekul, perubahan struktur dan fungsi molekul. ROS utama yang dihasilkan oleh tubuh adalah superoxide anion (O_2^-), hidroksil (OH^-) dan hidrogen peroksida (H_2O_2) (Fatani, Aldawod & Alhawaj, 2017; Stahl, 2013).

d. Pemberian Vitamin E pada Gejala Negatif

Patofisiologi skizofrenia terjadi sehubungan dengan membran saraf. Membran saraf mengandung proporsi yang tinggi asam lemak tak jenuh ganda yang merupakan salah satu penyebab stres oksidatif. Stres oksidatif merupakan suatu ketidakseimbangan

antara generasi spesies oksigen reaktif dan kapasitas pertahanan antioksidan tubuh. Pada pasien skizofrenia produksi oksigen reaktif meningkat dan perlindungan antioksidan menurun sehingga perlunya penambahan antioksidan salah satunya dengan vitamin E. Oleh karena itu, vitamin E perlu digunakan untuk dapat menurunkan gejala pada pasien skizofrenia (Mitra *et al.*, 2017; Azzi, 2018).

Tocopherol diketahui merupakan jenis yang kuat dalam menekan laju *cyclooxygenase* (COX2) untuk membentuk prostaglandin. Aktifitas *tocopherol* dalam menekan reaksiinflamasi cukup tinggi. Aktivitas hambatan paling tinggi terjadipada reaksi inflamasi yang terdapat sel epitelial dan sel makrofag. Pada penelitian juga ditemukan bahwa *tocopherol* memiliki pengaruh yang lebih signifikan dalam menekan laju inflamasi. Usiamenjadi salah satu faktor yang dapat meningkatkan terjadinya reaksi inflamasi yang disebabkan peningkatan sintesis prostaglandin. Asam aracidonat akan disintesis lebih cepat pada usia tua, akibatnya prevalensi nyeri dan inflamasi cenderung akan meningkat. Pemberian Vitamin E dapat menanggulangi reaksi inflamasi dengan menekan sintesis dari COX2 dan menghalangi pemecahan phosfolipid membran sehingga sel tidak mengalami kerusakan (Azzi, 2018; Thompson & Cooney, 2020).

Produk akhir metabolisme sel otak, salah satunya adalah reaksi peroksidasi lipid, meliputi aldehida sitotoksik dan *malondialdehid* (MDA), yang dianggap sebagai ukuran spesifik dan sensitif dari lipid auto-oksidasi. Peningkatan produksi radikal bebas, ketidakseimbangan menuju keadaan pro-oksidan terbentuk, ketidakseimbangan yang berlangsung lama dapat menimbulkan penyakit neuropsikiatri (Bošković *et al.*, 2016; Cai *et al.*, 2020).

Mekanisme α -*toferol* sebagai zat antioksidan belum diketahui dengan jelas, akan tetapi menurut Seidel dan Olson

(2000) bahwa fungsi biologi utama dari vitamin E adalah melindungi *Polyunsaturated Fatty Acids* (PUFA's) pada membran, dimana peroksidasi lipid bisa menyebabkan kerusakan pada struktur membran, mempengaruhi fungsi dan permeabilitasnya, sehingga dengan cepat menyebabkan kerusakan dan kematian sel. Lipid mengandung PUFA's berlimpah yang merupakan target utama ROS karena lipid mempunyai ikatan rangkap dua atom karbon. Peroksidasi lipid pada membrane menyebabkan kerusakan aktifitas enzim pada membrane dan juga ion *channels*, akibatnya mekanisme sel secara normal yang dibutuhkan untuk proses proliferasi terhambat. Peranan biologik utama vitamin E adalah memutuskan rantai proses peroksidasi lipida dengan menyumbangkan satu atom hidrogen dari gugus OH pada cincinnya ke radikal bebas, sehingga terbentuk radikal vitamin E yang stabil dan tidak merusak (Bošković *et al.*, 2016; Cai *et al.*, 2020; Azzi, 2018).

Pada pasien skizofrenia ditemukan terjadi peningkatan produksi radikal bebas oleh karena itu pemberian antioksidan diperlukan untuk meningkatkan antioksidan yang dapat menurunkan gejala pada pasien skizofrenia (Cai *et al.*, 2020).

4) Instrumen *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS)

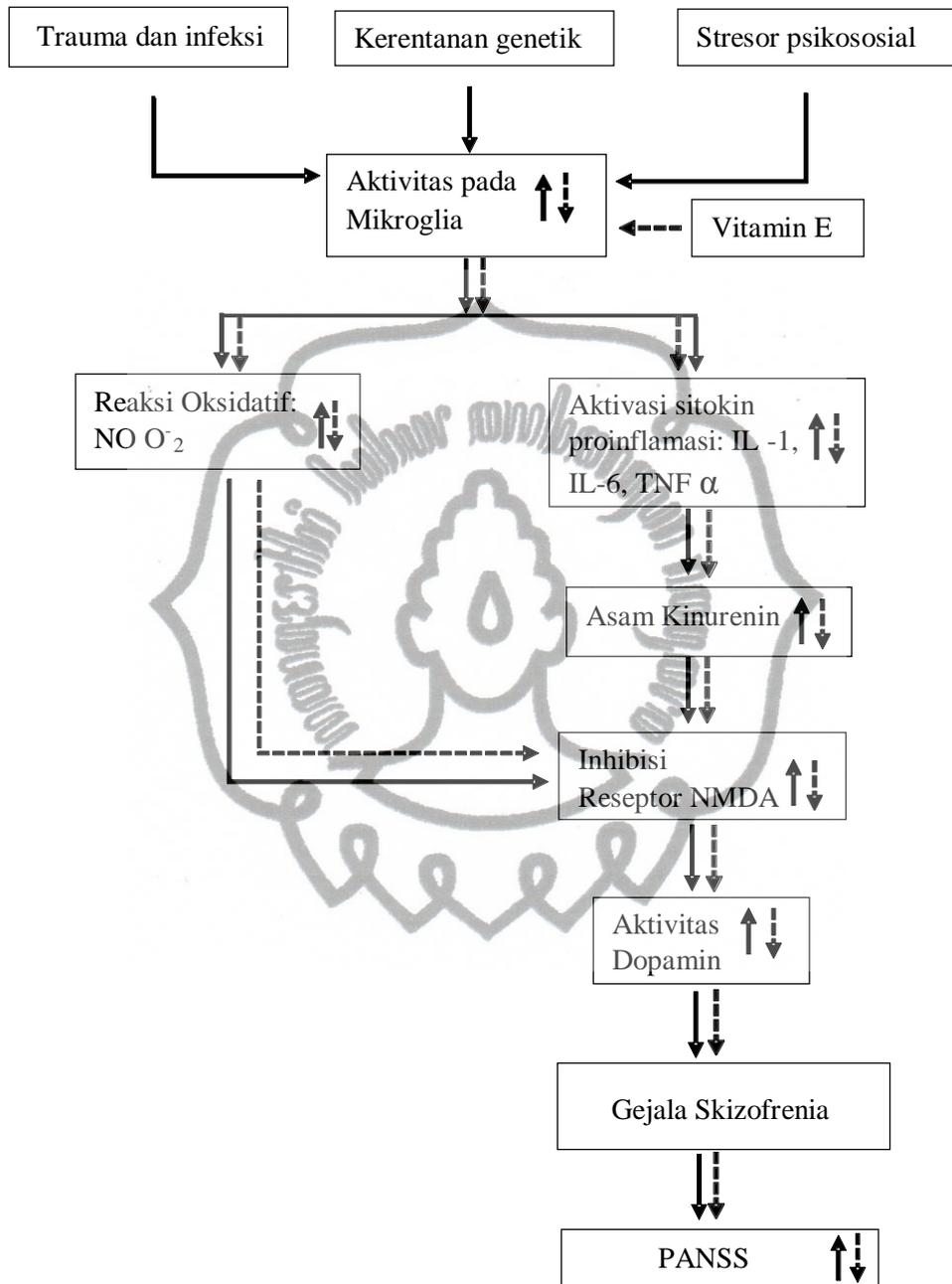
PANSS dikembangkan sebagai *skala* rating dengan 30-item, yang mengadaptasi 18 item dari *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) dan 12 item dari *Psychopathology Rating Schedule* (PRS). Waktu yang dibutuhkan untuk

wawancara pasien dengan PANSS kurang lebih 30 hingga 40 menit untuk mengumpulkan informasi dari menilai pasien sehubungan dengan keberadaan dan tingkat keparahan psikopatologi pada minggu sebelumnya. Instrumen PANSS memberikan definisi lengkap dari setiap item serta kriteria untuk masing-masing dari tujuh poin penilaian: 1 = tidak ada, 2 = minimal, 3 = ringan, 4 = sedang, 5 = sedang-berat, 6 = parah, 7 = ekstrim. Pada skala 30-item, tujuh item terkait dengan gejala positif, tujuh item dengan gejala negatif, dan 16 item untuk psikopatologi umum. Tiga puluh item PANSS sebagai berikut (CADTH, 2011):

Tabel 3. Item PANSS (CADTH, 2011)

<i>Positive Scale</i>	<i>Negative Scale</i>	<i>General Psychopathology Scale</i>
<p><i>P1. Delusions</i> <i>P2. Conceptual disorganization</i> <i>P3. Hallucinatory behaviour</i> <i>P4. Excitement</i> <i>P5. Grandiosity</i> <i>P6. Suspiciousness</i> <i>P7. Hostility</i></p>	<p><i>N1. Blunted affect</i> <i>N2. Emotional withdrawal</i> <i>N3. Poor rapport</i> <i>N4. Passive/apathetic social withdrawal</i> <i>N5. Difficulty in abstract thinking</i> <i>N6. Lack of spontaneity and flow of conversation</i> <i>N7. Stereotyped thinking</i></p>	<p><i>G1. Somatic concern</i> <i>G2. Anxiety</i> <i>G3. Guilt feelings</i> <i>G4. Tension</i> <i>G5. Mannerisms & posturing</i> <i>G6. Depression</i> <i>G7. Motor retardation</i> <i>G8. Uncooperativeness</i> <i>G9. Unusual thought content</i> <i>G10. Disorientation</i> <i>G11. Poor attention</i> <i>G12. Lack of judgment and insight</i> <i>G13. Disturbance of volition</i> <i>G14. Poor impulse control</i> <i>G15. Preoccupation</i> <i>G16. Active social avoidance</i></p>

B. Kerangka Berpikir



→ : Alur perjalanan penyakit

- - -> : Alur perjalanan terapi

Gambar 8. Kerangka Berpikir

C. Hipotesis

Terdapat pengaruh terapi adjuvan vitamin E terhadap skor PANSS pasien skizofrenia.

