

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Landasan Teori

##### 1. Skizofrenia

###### a. Definisi

Skizofrenia adalah penyakit mental kronis yang terkait dengan disabilitas fungsional dalam ranah sosial, kognitif, dan emosional. Ini ditandai dengan gejala positif, gejala negatif, dan gangguan kognitif (Mccutcheon, Marques, & Howes, 2019). Skizofrenia merupakan penyakit dengan manifestasi psikotik berat dan persisten disertai dengan disfungsi kognitif dan gangguan psikososial yang berat. Skizofrenia ditandai dengan gangguan utama pada pikiran, perasaan dan perilaku (Sadock, Sadock, & Ruiz, 2017). Skizofrenia merupakan salah satu kondisi yang memberatkan dalam jangka panjang di seluruh dunia (Firth *et al.*, 2017).

###### b. Prevalensi

Skizofrenia terjadi pada 1% populasi, mempengaruhi populasi pria dan wanita secara merata (Chiang, Natarajan, & Fan, 2016). Menurut data *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2017, sekitar 21 juta orang di seluruh dunia menderita skizofrenia (James *et al.*, 2018). Prevalensi skizofrenia antara laki-laki dan perempuan sama, namun berbeda dalam timbulnya serangan pertama. Puncak serangan pada laki-laki antara usia 10-25 tahun dan 25-35 tahun pada perempuan. Dari 90% pasien yang mendapat pengobatan skizofrenia berumur antara 15-55 tahun. Perempuan mempunyai hasil (*outcome*) yang lebih baik dibanding laki-laki (Stahl, 2013).

Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018 menunjukkan, prevalensi skizofrenia/psikosis di Indonesia sebanyak 6,7 per 1.000 rumah tangga. Artinya, dari 1.000 rumah tangga terdapat 6,7 rumah tangga yang mempunyai anggota rumah tangga (ART) pengidap skizofrenia/psikosis. Penyebaran prevalensi tertinggi terdapat di Bali dan DI Yogyakarta dengan masing-masing 11,1 dan 10,4 per 1.000 rumah tangga yang mempunyai ART mengidap skizofrenia/psikosis (Riskesdas, 2019).

### c. Etiologi

Banyak faktor yang berperan atas terjadinya skizofrenia seperti faktor genetik dan lingkungan (Zhu *et al.*, 2020). Teori modern skizofrenia tidak lagi mengemukakan bahwa penyebab skizofrenia karena adanya satu gen tunggal ibu yang buruk. Lebih dari itu, penyebab skizofrenia merupakan suatu “konspirasi” antara banyak gen dan banyak stresor lingkungan disepanjang kehidupan yang menyebabkan perkembangan koneksi otak menjadi abnormal (Stahl, 2013). Penyebab skizofrenia sebagian besar diasumsikan sebagai kelainan heterogen yang kemungkinan diakibatkan oleh kombinasi faktor biokimia, genetik dan lingkungan, gizi, serta infeksi (Mahan & Raymond, 2017).

#### 1) Faktor Genetik dan Lingkungan

Terdapat kontribusi genetik pada sebagian dan mungkin semua bentuk skizofrenia. Proporsi yang tinggi kecenderungan untuk skizofrenia adalah pengaruh faktor genetik, misalnya, skizofrenia meningkat diantara kerabat biologis pasien skizofrenia (Sadock, Sadock, & Ruiz, 2017). Risiko skizofrenia meningkat sekitar 9 % pada seseorang yang mempunyai hubungan keluarga tingkat satu (seperti orang tua, saudara laki-laki atau perempuan) dengan gangguan skizofrenia, atau, pada kasus anak-anak dari dua orang tua yang terkena dampak, sekitar 27 %. Sedangkan pada anak angkat dengan orang tua biologis penderita skizofrenia berisiko mengalami skizofrenia sekitar 6 - 10 kali lebih tinggi daripada populasi umum (Giegling *et al.*, 2017).

Beberapa gen yang dianggap memiliki hubungan dengan skizofrenia terkait dengan perannya dalam mengatur konektivitas neuronal, pembentukan sinaps, sintesis, pelepasan, dan pensinyalan neurotransmitter yaitu *dysbindin*, *neuregulin* (NRG), *Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 4* (ErbB4), dan *disrupted in schizophrenia 1* (DISC1) dan masih banyak lainnya (Stahl, 2013). Gen yang terlibat dalam proses perkembangan saraf, regulasi glutamat, dan inflamasi mendukung hipotesis terjadinya skizofrenia (Leemput *et al.*, 2016).

Beberapa faktor lingkungan telah diperkirakan sebagai faktor risiko, seperti paparan virus atau kekurangan gizi di dalam rahim, masalah saat lahir, dan faktor psikososial. Interaksi antara risiko genetik dan stresor lingkungan mempengaruhi

metilasi *Deoxyribo Nucleic Acid* (DNA), memproduksi perubahan ekspresi gen melalui epimutasi. Mekanisme penting dimana efek samping dari faktor risiko lingkungan dapat mempengaruhi ekspresi gen merupakan faktor epigenetik (Moran *et al.*, 2016).

## 2) Faktor Biokimia

Ketidakseimbangan sistem kimia otak yang saling terkait dan melibatkan neurotransmitter dopamin dan glutamat, berperan dalam skizofrenia. Aktivitas yang berlebihan dari sistem dopamin mesolimbik dapat memediasi gejala positif dan mungkin terkait dengan hipofungsi reseptor *N-methyl-d-aspartat* (NMDA) pada interneuron *gamma-aminobutyric acid* (GABA). Sedangkan aktivitas yang rendah dari sistem dopamin mesokortikal dapat memediasi gejala negatif, kognitif, dan afektif dari skizofrenia dan juga bisa dikaitkan dengan hipofungsi reseptor NMDA pada interneuron GABA yang berbeda (Stahl, 2013).

Neurotransmitter glutamat secara teoritis berperan penting dalam patofisiologi hipotesis skizofrenia. Satu rangkaian interaksi yang kompleks memungkinkan glutamat untuk menentukan pelepasan dopamin. Jalur glutamat yang mengatur jalur dopamin mesolimbik dan mesokortikal yaitu mengatur pelepasan glutamat dari korteks ke pusat neurotransmitter batang otak dikenal sebagai *ventral tegmental area* (VTA) untuk kedua proyeksi dopamin mesolimbik dan proyeksi dopamin mesokortikal. Hiperaktif dopamin pada neuron dopamin mesolimbik hilir dikaitkan dengan gejala positif skizofrenia tetapi sebenarnya disebabkan hipotesis oleh *dysconnectivity* di neuron glutamat hulu (Stahl, 2013).

## 3) Faktor Gizi

Asupan zat gizi merupakan faktor penting yang mempengaruhi kesehatan mental dan perkembangan gangguan kejiwaan seperti skizofrenia. Selain itu, zat gizi yang tepat selama kehamilan sangat penting untuk perkembangan otak janin yang optimal. Hal ini dimungkinkan karena insufisiensi gizi (misalnya, asam folat, asam lemak esensial, zat besi, vitamin A, vitamin D) meningkatkan risiko spontan mutasi genetik dan atau mengganggu perkembangan saraf yang tepat, sehingga meningkatkan risiko skizofrenia (Firth *et al.*, 2017).

Defisiensi vitamin D sejauh ini dikaitkan dengan skizofrenia dan gangguan-gangguan mental lainnya. Namun, telah ditemukan bahwa pasien dengan skizofrenia memiliki kadar vitamin D yang lebih rendah dibandingkan dengan subyek sehat atau mereka yang mengalami depresi. Selain itu, terdapat kemungkinan bahwa pasien skizofrenia dengan gejala negatif memiliki gaya hidup yang mengarah pada status vitamin D yang lebih rendah (Graham *et al.*, 2015).

d. Gejala

Skizofrenia ditandai dengan beberapa domain gejala, terutama gejala positif, gejala negatif, serta gejala kognitif dengan penurunan fungsional yang lambat namun progresif (Mccutcheon, Marques, & Howes, 2019). Gejala negatif sangat resisten terhadap obat antipsikotik (Ghaderi *et al.*, 2019). Beberapa penelitian membuat sub kategori gejala skizofrenia ke dalam lima bagian yaitu gejala positif, gejala negatif, gejala kognitif, gejala agresif dan gejala afektif (Stahl, 2013).

Secara umum, karakteristik gejala skizofrenia digolongkan menjadi :

- 1) Gejala positif : berupa delusi, halusinasi, ketidakteraturan pembicaraan, dan perubahan perilaku. Gejala positif umumnya mencerminkan kelebihan fungsi normal.
- 2) Gejala negatif : menurunnya atau tidak adanya perilaku tertentu, seperti perasaan yang datar, tidak adanya perasaan yang bahagia dan gembira (anhedonia), menarik diri, ketiadaan pembicaraan yang berisi, mengalami gangguan sosial, serta kurangnya motivasi untuk beraktivitas.
- 3) Gejala lainnya : disorganisasi, antara lain perilaku yang aneh (misalnya katatonia, dimana pasien menampilkan perilaku tertentu berulang-ulang; menampilkan pose tubuh yang aneh atau *waxy flexibility*) dan disorganisasi pembicaraan. Disorganisasi pembicaraan adalah masalah dalam mengorganisasikan ide dan pembicaraan, sehingga orang lain mengerti (dikenal dengan gangguan berpikir formal). Misalnya asosiasi longgar, inkoherensi, dan sebagainya (Sadock, Sadock, & Ruiz, 2017).

e. Diagnosis

Terdapat banyak kriteria diagnosis untuk menegakkan diagnosis skizofrenia. Di Indonesia kriteria diagnostik berpedoman pada Pedoman Penggolongan Diagnosis Gangguan Jiwa III (PPDGJ III) yang diterbitkan oleh Departemen Kesehatan Republik Indonesia tahun 1993. Diagnosis skizofrenia menurut PPDGJ III adalah sebagai berikut :

- 1) *Thought echo, thought insertion* atau *withdrawal* dan *thought broadcasting*;
- 2) Waham dikendalikan (*delusion of control*), waham dipengaruhi (*delusion of influence*) atau *passivity*, yang jelas merujuk pada pergerakan tubuh atau pergerakan anggota gerak atau pikiran, perbuatan atau perasaan (*sensation*) khusus; persepsi delusional;
- 3) Suara halusinasi yang berkomentar secara terus-menerus terhadap perilaku pasien, atau mendiskusikan perihal pasien di antara mereka sendiri, atau jenis suara halusinasi lain yang berasal dari salah satu bagian tubuh;
- 4) Waham-waham menetap jenis lain yang menurut budayanya dianggap tidak wajar serta sama sekali mustahil, seperti misalnya mengenai identitas keagamaan atau politik, atau kekuatan dan kemampuan “manusia super” (misalnya mampu mengendalikan cuaca, atau berkomunikasi dengan makhluk asing dari dunia lain);
- 5) Halusinasi yang menetap dalam setiap modalitas, apabila disertai baik oleh waham yang setengah berbentuk tanpa kandungan afektif yang jelas, ataupun ide-ide berlebihan (*over-valued ideas*) yang menetap, atau apabila terjadi setiap hari selama berminggu-minggu atau berbulan-bulan terus-menerus;
- 6) Arus pikiran yang terputus atau yang mengalami sisipan (*interpolasi*) yang berakibat inkoherensi atau pembicaraan yang tidak relevan atau neologisme;
- 7) Perilaku katatonik, seperti keadaan gaduh gelisah (*excitement*), sikap tubuh tertentu (*posturing*), atau fleksibilitas serea, *negativisme*, mutisme dan stupor;
- 8) Gejala-gejala negatif seperti sikap sangat masa bodoh (*apatis*), pembicaraan yang terhenti, 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;



- 9) Suatu perubahan yang konsisten dan bermakna dalam mutu keseluruhan dari beberapa aspek perilaku perorangan, bermanifestasi sebagai hilangnya minat, tak bertujuan, sikap malas, sikap berdiam diri (*self – absorbed attitude*) dan penarikan diri secara sosial (Depkes RI, 1993).

Persyaratan untuk diagnosis skizofrenia ialah harus ada sedikitnya satu gejala tersebut di atas yang amat jelas (dan biasanya dua gejala atau lebih apabila gejala-gejala itu kurang tajam atau kurang jelas) dari gejala (1) sampai (4) tersebut di atas, atau paling sedikit dua gejala dari kelompok (5) sampai (8) yang harus selalu ada secara jelas selama kurun waktu satu bulan atau lebih (Depkes RI, 1993).

## 2. Gejala Negatif pada Skizofrenia

### a. Definisi

Gejala negatif mengacu pada lima gejala utama yaitu afek tumpul, alogia, anhedonia, avolisi dan asosial. Gejala negatif telah lama dianggap sebagai bentuk kronis skizofrenia. Namun, gejala ini dapat diamati pada awal perjalanan gangguan tersebut (Mach & Dollfus, 2016). Gejala negatif dipetakan dalam dua dimensi yang berbeda yaitu *apathy* (anhedonia, avolisi, dan asosial) dan *diminished expression* (afek tumpul, alogia) (B`egue, Kaiser, & Kirschner, 2020). Gejala negatif dapat berupa gejala primer, yang merupakan bagian intrinsik dari patofisiologi yang mendasari skizofrenia, atau gejala sekunder yang berhubungan dengan penyakit penyerta psikiatri atau medis, efek samping pengobatan, atau faktor lingkungan (Correll & Schooler, 2020).

### b. Prevalensi

Gejala negatif sering terjadi pada skizofrenia, hingga 60% pasien memiliki gejala negatif yang menonjol secara klinis. Gejala negatif dapat terjadi kapan saja selama perjalanan penyakit, setidaknya 1 gejala negatif tercatat pada hingga 90% pasien yang mengalami episode psikotik pertama, sementara 35-70% pasien terus memiliki gejala negatif yang signifikan secara klinis yang bertahan setelah pengobatan (Correll & Schooler, 2020). Lebih dari 50% pasien dengan skizofrenia menderita setidaknya satu gejala negatif, dan lebih dari 40% menderita setidaknya dua gejala negatif, yang berhubungan dengan rawat inap yang lebih sering dan lebih lama

(Benjamin *et al.*, 2020). Sebanyak 61% pasien rawat jalan memiliki gejala negatif yang menetap termasuk diantaranya asosial (48%) dan afek tumpul (42%) yang dihitung berdasarkan skor PANSS (Correll & Schooler, 2020).

c. Patofisiologi

Sebuah studi longitudinal menemukan bahwa gejala negatif dikaitkan dengan hilangnya *grey matter* dari waktu ke waktu (McKechnie *et al.*, 2016). Studi lain melaporkan bahwa gejala negatif persisten dikaitkan dengan penurunan volume *grey matter* di girus medial-orbital frontal kanan dan girus *parahippocampal* kanan, dibandingkan dengan pasien tanpa gejala negatif (Li *et al.*, 2017). Gejala negatif terkait dengan gangguan sirkuit mesokortikal dan mungkin juga melibatkan daerah mesolimbik seperti nukleus akumbens, yang merupakan bagian dari *reward circuit* otak dan dengan demikian memainkan peran dalam motivasi. Gejala negatif dapat terjadi dan tumpang tindih bersama dengan gejala kognitif dan gejala afektif seperti kehilangan minat (Fusar-poli *et al.*, 2015).

1) Hipotesis Dopamin

Jalur dopamin mesokortikal berperan dalam gejala negatif pada skizofrenia. Beberapa gejala negatif mungkin karena defisit aktivitas dopamin dalam proyeksi mesokortikal ke kortek prefrontal dorsolateral, dan gejala negatif lainnya mungkin karena defisit aktivitas dopamin pada proyeksi mesokortikal ke kortek prefrontal ventromedial. Penurunan fungsi perilaku yang dianggap sebagai gejala negatif menggambarkan penurunan aktivitas atau kurang berfungsinya proyeksi dopamin mesokortikal yang mungkin konsekuensi dari kelainan perkembangan saraf pada sistem NMDA glutamat. Meningkatkan dopamin di jalur dopamin mesokortikal dapat memperbaiki gejala negatif. Korteks prefrontal tidak memiliki kepadatan tinggi reseptor D2, ini berimplikasi mungkin berkurangnya fungsi dalam sistem dopamin mesolimbik menyebabkan mekanisme *reward* yang tidak memadai, yang ditunjukkan dengan gejala negatif (Stahl, 2013).

2) Hipotesis Glutamat

Disregulasi aktivitas glutamatergik sistem saraf pusat (SSP) berperan pada patofisiologi skizofrenia (Aleman *et al.*, 2016). Peran glutamat pada skizofrenia yaitu melalui hipotesis hipofungsi reseptor NMDA (Ayano, 2016). 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 sehingga mencegah pelepasan GABA yang mengakibatkan pelepasan glutamat yang kemudian akan memperngaruhi hiperaktivitas dopamin baik pada mesolimbik maupun mesokorteks. Jika neuron glutamat ini terlalu aktif menyebabkan hipoaktif dari neuron dopamin mesokortikal. Hipoaktif neuron dopamin mesokortikal dikaitkan dengan gejala negatif dan kognitif skizofrenia (Stahl, 2013)

### 3) Hipotesis Genetik

Para peneliti menungkapkan bahwa basis neuropatologis pada skizofrenia terutama pada sistem limbik dan ganglia basalis, termasuk kelainan neuropatologis dan neurokimia pada korteks serebral, thalamus, dan batang otak. Pengurangan volume otak paling banyak dilaporkan pada pasien skizofrenia yang diduga karena adanya pengurangan kepadatan akson, dendrit dan sinapsis yang memediasi fungsi asosiatif otak (Sadock, Sadock, & Ruiz, 2017).

Peran *dysconnectivity* gen pada skizofrenia adalah bukti yang melibatkan beberapa gen yang mengatur tidak hanya konektivitas neuronal pada umumnya, namun juga pembentukan sinaps. Gen ini diantaranya termasuk *dysbindin*, NRG, ErbB4, dan DISC1. *Dysbindin* yang terlibat dalam pembentukan struktur sinaptik dan regulasi aktivitas transporter vesikular pada glutamat (vGluT). *Dysbindin* dan NRG berdampak pada pembentukan dan fungsi densiti postsinaptik, satu set protein yang berinteraksi dengan membran postsnaptik untuk menyediakan baik elemen struktur dan regulasi fungsi untuk neurotransmisi dan untuk reseptor NMDA (Stahl, 2013).

*Dysbindin*, DISC1, dan NRG semuanya berefek normal pada pembentukan sinaps. Semua mempengaruhi jumlah reseptor NMDA dengan mengubah pengaturan reseptor NMDA pada membran postsinaptik, reseptor NMDA memambatkan pada membran dan endositosis reseptor NMDA bahwa siklus reseptor dari membran postsinaptik untuk menghapusnya. Jadi, mudah untuk melihat bagaimana multipel genetik dalam ekspresi gen tertentu dapat menyebabkan *dysconnectivity* neuron glutamat dalam skizofrenia. Dengan bantuan



*dysbindin*, *DISC1*, dan *NRG* maka *long term potentiation* (LTP) menyebabkan perubahan struktural dan fungsi dari sinaps yang membuat neurotransmisi lebih efisien, kadang-kadang disebut "penguatan" sinaps (Stahl, 2013).

d. Gejala Negatif

1) Afek Tumpul

Afek tumpul adalah penurunan reaktivitas dan ekspresi emosional, baik wajah, vokal, atau gestur. Pada skizofrenia, defisit ekspresi emosi wajah diamati. Defisit ini tidak selalu terkait dengan penurunan emosi yang dirasakan. Selain itu, defisit prosodi vokal juga terjadi pada skizofrenia. Hipotesis kognitif utama adalah identifikasi dan diskriminasi emosi yang abnormal, terutama pada tingkat non-verbal, atau defisit pada aktivitas motorik (Marder & Galderisi, 2017).

Sebuah studi dengan transnosografi yang melibatkan 23 peserta dengan skizofrenia melaporkan afek tumpul pada pasien dengan skizofrenia dalam evaluasi ekspresi emosi spontan dan tidak disengaja melalui video. Tremeau *et al.* juga menemukan defisit serupa dalam ekspresi emosi wajah pada 58 peserta dengan skizofrenia. Pada suatu studi melaporkan korelasi antara permukaan putamen anterior kanan dan afek tumpul. Putamen adalah bagian dari striatum yang berhubungan dengan fungsi motorik. Konsisten dengan observasi neuroanatomi ini, sebuah studi pada sampel kecil dari 23 pasien menemukan perubahan fungsional dalam volume putamen pada pasien skizofrenia, khususnya dengan efek tumpul, setelah pengobatan dengan obat antipsikotik atipikal (Benjamin *et al.*, 2020).

Afek tumpul pada skizofrenia mungkin terkait dengan hipoaktivitas daerah frontal dorsal dan hiperaktivitas daerah frontal ventral dan subkortikal (Marder & Galderisi, 2017). Dalam suatu studi yang melibatkan 15 pasien dengan skizofrenia dan 16 kontrol, terdapat hubungan terbalik antara aktivitas daerah *mirror neuron* dan afek tumpul. Hasil lainnya mendukung penurunan dari sistem *mirror neuron* di skizofrenia. Sebuah studi pencitraan difusi pada 16 pasien skizofrenia dan 16 kontrol menemukan anomali di daerah yang mengandung *mirror neuron* (Saito *et al.*, 2018).

Pada subjek sehat, sistem limbik adalah sekumpulan struktur anatomi kortikal dan subkortikal (*cingulate gyrus, hippocampus, amygdala, fornix, hipotalamus*) yang berperan penting dalam emosi dan memori. Hiperaktivasi amigdala dikaitkan dengan afek tumpul pada skizofrenia (Lindner *et al.*, 2016). Sebuah studi yang membandingkan pasien skizofrenia dengan atau tanpa afek tumpul menunjukkan aktivasi frontal yang lebih rendah pada pasien dengan afek tumpul (Benjamin *et al.*, 2020).

## 2) Alogia

Alogia didefinisikan sebagai pengurangan jumlah kata dan ucapan spontan. Pada pasien skizofrenia, gejala berikut dapat diamati: alogia (pengurangan jumlah kata), pengaruh vokal yang tumpul (perubahan prosodi) dan kemiskinan berbicara (isi pembicaraan). Jumlah bicara, dan pada tingkat yang lebih rendah menumpulkan variabilitas bicara, mencirikan alogia pada skizofrenia. Alogia dikaitkan dengan defisit kognitif yang mempengaruhi pengambilan terkontrol, memori semantik dan kefasihan verbal (Fervaha *et al.*, 2016).

Prosodi tumpul dan kemiskinan bicara diamati di berbagai gangguan mental yang parah. Dalam sebuah penelitian di antara 52 pasien dan 30 subjek kontrol, tidak ada perbedaan yang jelas dalam variabilitas bicara antara kelompok pasien dengan skizofrenia, gangguan depresi atau gangguan bipolar. Dalam penelitian ini, terdapat hubungan antara panjang jeda bicara dan sumber daya kognitif, terutama untuk memori kerja. Dengan demikian, alogia mungkin terkait secara transdiagnostik dengan sumber daya kognitif (Benjamin *et al.*, 2020).

Secara keseluruhan, proses neurofungsional yang terlibat dalam perubahan bicara pada skizofrenia akan melibatkan perubahan konektivitas di dalam dan di antara area frontotemporal lateral dan koneksi trans-kalosal. Penipisan kortikal yang ditemukan di daerah temporal lateral disebabkan *rarefaction* sinaptik. Sistem glutamatergik dan dopaminergik dianggap terlibat (Benjamin *et al.*, 2020). Studi pada 89 pasien skizofrenia dan 106 subjek kontrol, adanya korelasi negatif keparahan alogia dengan aktivasi kaudatus kanan, pallidum kiri, talamus bilateral dan *cingulate posterior*. Kaudatus, pallidum, dan talamus adalah komponen kunci dari ganglia basalis. Ini mungkin menunjukkan bahwa keparahan alogia

mencerminkan defisit dalam kemampuan untuk terlibat dalam perilaku motorik yang *voluntary* (Shaffer *et al.*, 2015).

### 3) Anhedonia

Anhedonia didefinisikan sebagai pengurangan kesenangan dalam aktivitas atau peristiwa saat ini (*consummatory anhedonia*) atau aktivitas atau peristiwa masa depan (*anticipatory anhedonia*). Anhedonia dilaporkan menjadi penanda peningkatan risiko skizofrenia yang hadir sepanjang fase (Sagud *et al.*, 2019). Berbagai aspek kognitif terlibat di anhedonia, seperti pembelajaran *reward*, integrasi umpan balik, dan motivasi. Oleh karena itu, anhedonia mungkin juga terkait dengan gejala negatif lainnya, yaitu amotivasi. Pada skizofrenia, *consummatory anhedonia* akan lebih terjaga, sementara *anticipatory anhedonia* akan lebih terpengaruh. Hipotesis lain yang menjelaskan anhedonia yaitu kesulitan dalam melaporkan pengalaman masa lalu atau masa depan (Barch, Pagliaccio, & Luking, 2016).

Suatu studi melaporkan aktivasi striatal yang berubah selama *reward anticipation* di striatum ventral (Maia & Frank, 2017) dan mungkin pada kaudatus dorsal (A Mucci *et al.*, 2015). Interaksi kortiko-striatal mungkin memainkan peran penting. Dalam studi fungsional pada 195 peserta, melaporkan korelasi terbalik dari anhedonia dengan aktivitas di :

- Beberapa area sistem limbik, terkait dengan memori hedonik
- Beberapa area jaringan mode *default* (*posterior cingulate, precuneus*)
- Area kognitif tingkat tinggi (girus frontal kiri tengah)
- Beberapa area yang berhubungan dengan fungsi sensorik (*bilateral fusiform gyrus, bilateral cuneus, bilateral occipital cortex, left postcentral gyrus* dan *right superior temporal gyrus*) (Shaffer *et al.*, 2015).

Dalam studi transnosografi, sinyal striatal terkait penurunan *reward* pada gejala negatif (Whitton, Treadway, & Pizzagalli, 2016). Sebuah meta-analisis transnosografi melaporkan bahwa *consummatory anhedonia* dikaitkan dengan penurunan aktivasi di area ganglia basalis ventral, dan *anticipatory anhedonia* dikaitkan dengan aktivitas frontostriatal (Zhang *et al.*, 2016). Disregulasi dopamin adalah ciri umum anhedonia. Dopamin adalah neurotransmitter penting

dalam hipotesis patofisiologis skizofrenia, terutama di striatum (Howes *et al.*, 2018). Gejala negatif pada skizofrenia terkait dengan penurunan respons dopamin terhadap rangsangan (Maia & Frank, 2017).

#### 4) Avolisi

Avolisi mengacu pada pengurangan inisiasi atau kontinuasi dari aktivitas berorientasi tujuan. Ada beberapa hipotesis yang terkait dengan avolisi yaitu : kegagalan untuk memprediksi *reward*, defisit dalam proses pembelajaran, defisit dalam alokasi upaya atau penurunan fungsi eksekutif (Serper *et al.*, 2017). Secara keseluruhan, avolisi tampaknya terkait dengan memori kerja, memori episodik, dan fungsi eksekutif (Bortolon *et al.*, 2017).

Studi neuroanatomi melaporkan anomali di *orbitofrontal cortex* dan *anterior cingulate cortex* terkait dengan apatis. Kedua area ini terkait dengan proses *reward* dan pengambilan keputusan (Mørch-johnsen *et al.*, 2015). Hasil ini konsisten dengan studi fungsional pada 27 pasien skizofrenia dan 26 kontrol, perubahan diamati pada koneksi posterior kiri antara *orbitofrontal cortex* dan *anterior cingulate cortex*, terkait dengan anhedonia-asosial dan avolisi-apatis (Ohtani *et al.*, 2015). Hasil lain dilaporkan pada tingkat anatomis penurunan volume lobus frontal pada skizofrenia (Roth *et al.*, 2016). Studi lain menunjukkan peran interaksi kortiko-striatal dalam pengelolaan motivasi dan perilaku berorientasi tujuan yang berkaitan dengan avolisi (Strauss *et al.*, 2017).

#### 5) Asosial

Asosial didefinisikan sebagai pengurangan interaksi sosial dan inisiasinya. Asosial dianggap sebagai kurangnya motivasi sosial. Asosial dapat disebabkan kurangnya motivasi untuk interaksi sosial pada beberapa pasien dan penghindaran interaksi sosial pada orang lain (Peters, 2020). Asosial mungkin terkait dengan defisit kognitif tetapi mekanismenya masih belum jelas (Correll & Schooler, 2020). Fungsi sosial merupakan fenotip yang kompleks, dipengaruhi oleh berbagai faktor sosio-demografis dan defisit pada domain kognitif dasar seperti perhatian, memori kerja, dan pemrosesan sensorik. Asosial mungkin terkait dengan mekanisme neurokognitif kompleks yang terkait erat dengan kognisi sosial dan proses motivasi (Porcelli *et al.*, 2019).

Tinjauan literatur menyoroti sistem oksitosin hipotalamus yang berubah dalam asosial. Pada beberapa penelitian melaporkan hubungan antara modulasi oksitosin dan asosial. Penurunan oksitosin plasma dikaitkan dengan peningkatan asosial (Strauss *et al.*, 2017). Di antara hubungan antara perilaku sosial pada skizofrenia dan hormon, respons kortisol terhadap stres merupakan penyebab yang potensial (Tas *et al.*, 2018).

e. Dampak

Gejala negatif memiliki dampak fungsional dan mewakili penyebab utama disabilitas dan beban kesehatan masyarakat. Gejala negatif bertanggung jawab atas morbiditas dan gangguan fungsional jangka panjang pada pasien dengan skizofrenia. Faktanya, fungsi dan peningkatan fungsi terbukti lebih kuat berkorelasi dengan faktor gejala negatif dibandingkan dengan faktor gejala positif dan lainnya (Leucht *et al.*, 2019). Gejala negatif berdampak negatif pada fungsi sehari-hari, fungsi jangka panjang, dan kualitas hidup. Pasien lebih sering berdiam diri di rumah, menarik diri dari lingkungan. Meskipun upaya untuk mengembangkan intervensi biologis dan psikologis, pilihan pengobatan untuk gejala negatif tetap terbatas (Fusar-poli *et al.*, 2015). Pengembangan pengobatan untuk perbaikan gejala negatif pada pasien skizofrenia menjadi salah satu tantangan terpenting dalam psikiatri (B`egue, Kaiser, & Kirschner, 2020).

f. Penatalaksanaan

Pengobatan yang efektif untuk gejala negatif menjadi tantangan karena sebagian besar perbaikan gejala negatif terjadi bersamaan dengan perbaikan gejala positif, depresi, atau ekstrapiramidal (Leucht *et al.*, 2019). Sebagian besar gejala negatif tidak responsif terhadap pengobatan antipsikotik namun memiliki pengaruh yang kuat pada hasil fungsional (Firth *et al.*, 2017). Beberapa penelitian mendukung bahwa berbagai pengobatan efisien untuk mengobati gejala negatif, meskipun jarang bermakna secara klinis (Fusar-Poli *et al.*, 2015).

1) Psikofarmaka

1. Antipsikotik

Di antara obat antipsikotik atipikal, *amisulpride* secara signifikan lebih efektif daripada plasebo untuk pengobatan gejala negatif (Krause *et al.*,

*commit to user*



2018). Keefektifan antagonis dopamin dalam mengobati gejala negatif mendukung hipotesis dopamin dalam patofisiologi gejala negatif pada skizofrenia. *Cariprazine* adalah agonis parsial reseptor dopamin D2/D3 dengan pengikatan preferensial pada reseptor D3, ini telah menunjukkan keefektifan dalam pengobatan gejala negatif (Earley *et al.*, 2019). Sehingga, reseptor D3 bisa menjadi target transdiagnostik yang menarik untuk mengobati gejala negatif (Fleischhacker *et al.*, 2019). Dalam penelitian lain didapatkan perbedaan perbaikan gejala negatif signifikan secara statistik dalam mendukung *cariprazine* versus *risperidone* (Leucht *et al.*, 2019).

Untuk mengurangi gejala positif, antipsikotik generasi kedua seperti *amisulpride*, *clozapine*, *olanzapine* dan *risperidone* menunjukkan efek kecil hingga sedang dalam mengurangi gejala negatif. Namun, karena perbaikan ini biasanya terjadi pada tahap awal pengobatan dan bersamaan dengan perbaikan gejala positif, antipsikotik tidak dipandang sangat efektif dalam pengobatan gejala negatif primer. Antipsikotik juga dianggap berkontribusi pada perkembangan gejala negatif. Sebuah studi dengan dosis tunggal *risperidone* atau *haloperidol*, meningkatkan gejala negatif, terutama *avolisi* (Aleman *et al.*, 2016).

## 2. Antidepresan

Antidepresan yang dikombinasikan dengan antipsikotik lebih efektif dalam mengobati gejala negatif pada skizofrenia daripada antipsikotik saja (efek signifikan untuk *fluoxetine*, *trazodone* dan *ritanserin*) (Benjamin *et al.* 2020). Beberapa uji klinis menunjukkan bahwa kombinasi antipsikotik dan antidepresan dapat memperbaiki gejala negatif tanpa memperburuk efek samping ekstrapiramidal, pada pasien yang tidak responsif dengan monoterapi antipsikotik (Cerveri, Gesi, & Mencacci, 2019). Antidepresan termasuk *selective serotonin reuptake inhibitor* (SSRI), *mirtazapine*, *reboxetine*, *mianserin*, *trazodone* dan *ritanserin* menunjukkan kemanjuran pada gejala negatif (Terevnikov, Joffe, & Stenberg, 2015).

Gejala negatif yang menetap setelah gejala psikotik menghilang terlihat pada penderita skizofrenia. Dikarenakan adanya kemiripan antara

gejala depresif dan gejala negatif maka beberapa peneliti melakukan percobaan terhadap penderita skizofrenia yang diberikan antidepresan bersamaan antipsikotik. Studi terbaru menunjukkan efek kecil dari kombinasi tersebut. SSRI dan mirtazapin yang paling banyak diteliti dan memiliki efek khusus pada gejala negatif. Juga didukung oleh studi meta-regresi terbaru bahwa SSRI menunjukkan perbaikan pada gejala negatif, namun tidak pada mirtazapin (Baandrup, 2020).

### 3. *Mood Stabilizer*

*Lamotrigine*, *valproate* dan *carbamazepine* sebagai antikonvulsan, juga digunakan sebagai *mood stabilizer*. Aktivitasnya pada gejala negatif terkait dengan efek modulasi pada sistem glutamat (Aleman *et al.*, 2016). Pasien yang mendapat *valproate* dan antipsikotik memiliki respons klinis yang lebih baik, dibandingkan pasien yang menerima antipsikotik dan plasebo (Wang *et al.*, 2016). Studi lain menunjukkan bahwa pengobatan kombinasi antipsikotik dan litium lebih efektif dibandingkan antipsikotik saja pada pasien skizofrenia, karena dapat memodulasi kerja dari glutamatergik (Zink & Correll, 2015).

### 2) Non Psikofarmaka

Mengingat intervensi farmakologis efektif yang terbatas dalam mengobati gejala negatif pasien skizofrenia, penting untuk memberikan intervensi psikososial. Intervensi yang ditujukan untuk mengatasi sikap, perilaku, dan fungsi psikososial yang buruk dapat membantu pasien mendapatkan wawasan tentang bagaimana gejala mempengaruhi pandangan mereka (Aleman *et al.*, 2016).

### 3. Instrumen

Untuk menilai perbaikan gejala negatif dari obat yang diberikan, dibutuhkan suatu alat penilaian. Beberapa alat penilaian yang tervalidasi, seperti PANSS dan *Scale for the Assessment of Negative Symptoms* (SANS) digunakan untuk mengevaluasi gejala negatif (Correll & Schooler, 2020). PANSS memasukkan item seperti kesulitan dalam pemikiran abstrak dan stereotipik, sementara SANS memasukkan item seperti kurangnya perhatian, peningkatan latensi respons, *blocking*, dan *inappropriate affect* (B`egue, Kaiser, & Kirschner, 2020).

Salah satu instrumen penilaian yang paling banyak digunakan adalah PANSS yang menunjukkan spesifisitas yang baik (78,6% -79,5%) dan sensitivitas sedang hingga sangat baik (61,4% -86,4%) (Armida Mucci *et al.*, 2017). PANSS dibagi ke dalam tiga subskala, yaitu gejala positif (7 item), gejala negatif (7 item) dan psikopatologi umum (16 item) (Shafer & Dazzi, 2019). Instrumen ini terdiri dari 30 item, dimana setiap item diberi skor dari 1 hingga 7, yang menunjukkan peningkatan tingkat psikopatologi, dengan 1 menunjukkan tidak ada gejala hingga 7 menunjukkan gejala ekstrem (Akinlade, 2017).

Instrumen PANSS digunakan secara luas dan telah divalidasi dan diterjemahkan ke dalam beberapa bahasa (Chamali *et al.*, 2020). Uji reliabilitas, validitas, dan uji sensitivitas PANSS telah dilakukan oleh A. Kusumawardhani serta tim dari Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia pada tahun 1994 untuk dapat digunakan terhadap pasien skizofrenia Indonesia. Hasil terjemahan PANSS ke dalam bahasa Indonesia sesuai dengan PANSS asli dalam bahasa Inggris. Pemeriksaan PANSS dilakukan dengan wawancara terstruktur dan pewawancara memenuhi kriteria antara lain telah terlatih teknik wawancara psikiatri, mampu melakukan wawancara sesuai seluruh item yang ada dalam PANSS dan mampu melakukan penilaian tersebut (Kusumawardani, 1994).

Perubahan yang bermakna secara klinis pada skala penilaian ini, merupakan perhatian metodologis dalam uji coba yang mengevaluasi gejala negatif. Bermakna secara klinis hanya jika hal itu meningkatkan fungsi dan kualitas hidup pasien. Karena sebagian besar uji coba yang menilai gejala negatif juga mencakup pasien dengan gejala positif, perbaikan gejala negatif yang terjadi secara sekunder terhadap perubahan gejala positif atau depresi rentan terhadap interpretasi yang ambigu (Leucht *et al.*, 2019).

#### 4. Vitamin D sebagai Terapi *Adjuvant*

##### a. Definisi Vitamin D

Vitamin D adalah vitamin larut dalam lemak yang berperan penting dalam metabolisme tulang (Zhu *et al.*, 2020). Juga dianggap sebagai hormon steroid dengan efek pleiotrofik dan memiliki peran penting dalam fungsi optimal pada banyak sistem organ (Anjum *et al.*, 2018) dan merupakan faktor pengubah risiko untuk banyak penyakit kronis, termasuk skizofrenia (Aly & Hady, 2015).

##### b. Sumber Vitamin D

Vitamin D diperoleh dari makanan, suplemen, atau disintesis secara alami dari sinar matahari. Vitamin D ditemukan dalam dua bentuk yaitu vitamin D<sub>2</sub> (*ergocalciferol*) dan vitamin D<sub>3</sub> (*cholecalciferol*) (Anjum *et al.*, 2018). Vitamin D<sub>2</sub> dan D<sub>3</sub> tersedia dalam makanan tetapi hanya vitamin D<sub>3</sub> yang disintesis di kulit melalui radiasi ultraviolet B (UVB) dengan panjang gelombang 290–315 nm (2-3 kali lebih banyak dalam sirkulasi daripada yang tertelan) (Malik, Zafar, & Khan, 2019). Tubuh manusia tidak dapat menghasilkan vitamin D<sub>2</sub> sehingga vitamin D<sub>2</sub> selalu dikonsumsi melalui makanan yang diperkaya atau dikonsumsi sebagai suplemen makanan (Malik, Zafar, & Khan, 2019). Vitamin D<sub>2</sub> dan D<sub>3</sub> keduanya disintesis secara komersial dan diformulasikan menjadi suplemen makanan dan dapat ditambahkan dalam makanan (Stipanuk & Caudill, 2013).

Sintesis vitamin D di kulit diperkirakan mencapai 80-100% dari asupan vitamin D. Besarnya penyerapan sinar UVB bervariasi menurut garis lintang, musim, bulan, tutupan awan, pigmentasi kulit, dan lapisan ozon. Sumber alami vitamin D terbatas dan sedikit. Satu porsi salmon berkisar antara 600-1.000 *international unit* (IU) vitamin D, kuning telur 40 IU, dan tahu 100 IU. Mayoritas vitamin D yang diperoleh dari makanan yang diperkaya (fortifikasi) yaitu susu, margarin, keju, yogurt dan sereal (Waterbury, 2018).

Makanan sehari-hari memiliki sedikit kandungan vitamin D, bahkan makanan yang diperkaya vitamin D, sehingga sulit mendapatkan jumlah yang dibutuhkan dari sumber makanan. Oleh karena itu, suplementasi vitamin D mungkin menjadi sumber daya yang kuat pada populasi dengan paparan sinar matahari yang kurang dan asupan yang rendah pada makanan mereka (Samões & Silveira, 2017). Ada tiga sumber vitamin D, antara lain :

- Paparan sinar UVB terhadap kulit merupakan sumber utama vitamin D (80-10%) (Samões & Silveira, 2017).
- Makanan dapat berkontribusi terhadap status vitamin D (60%) (Gold *et al.*, 2018).
- Suplemen bagi kelompok yang berisiko ketidakcukupan kadar vitamin D (Ministry of Health and Cancer Society of New Zealand, 2012)

c. Faktor Risiko Defisiensi Vitamin D

Hanya sekitar 1% UVB yang mampu mencapai permukaan bumi. Produksi vitamin D oleh paparan sinar matahari menjadi sangat berkurang, antara lain dipengaruhi oleh semakin jauh jarak tempuh maka akan semakin berkurang foton yang dapat dicapai, tinggal dalam ruangan, musim dingin, berada pada lokasi diatas dan dibawah garis lintang 33°, dimana serum vitamin D memiliki variasi musiman dengan kadar maksimal pada akhir musim panas dan kadar minimal pada awal musim semi (Zhu *et al.*, 2020).

Faktor risiko menyebabkan peningkatan kebutuhan vitamin D dan mengganggu asupan atau penyerapan. Faktor risiko juga menyebabkan penurunan bioavailabilitas senyawa aktif vitamin D, yang menyebabkan hipovitaminosis D. Setiap pasien dengan faktor risiko harus diuji kadar serum vitamin D. Faktor risiko termasuk penyakit hati atau ginjal, kehamilan, bayi yang diberi ASI, berkurangnya paparan sinar matahari (tabir surya dan pakaian), malabsorpsi, asupan nutrisi yang buruk, interaksi obat, kulit berpigmen tinggi, lokasi geografis, usia, dan indeks massa tubuh (IMT) tinggi (Ghaderi *et al.*, 2019). Stessman *et al.* melakukan penelitian yang menunjukkan bahwa ibu hamil berisiko lebih tinggi mengalami defisiensi vitamin D (Stessman & Peeples, 2018).

Literatur sebelumnya menggambarkan usia yang lebih tua dan kulit gelap sebagai faktor risiko potensial yang terkait dengan kekurangan vitamin D (Anjum *et al.*, 2018). Kekurangan vitamin D sering terjadi pada individu kulit hitam, populasi ini memiliki tingkat vitamin D yang lebih rendah dibandingkan dengan individu kulit putih (Zhu *et al.*, 2020). Diperkirakan 40-80% pasien geriatrik memiliki kadar serum vitamin D yang rendah. Seiring bertambahnya usia, ketebalan kulit dan kandungan 7-dehydrocholesterol (7-DHC) menurun, yang menyebabkan penurunan kapasitas kulit untuk memproduksi vitamin D. Kulit kehilangan lebih dari 50% kemampuannya untuk memproduksi vitamin D (Gold *et al.*, 2018).

Pasien dengan komorbiditas atau malabsorpsi mungkin memerlukan dosis yang lebih tinggi untuk mencapai kecukupan vitamin D (Nielson *et al.*, 2016). Kelompok yang berisiko tinggi mengalami defisiensi vitamin D, antara lain :



- Orang dengan kulit alami yang sangat gelap (Zhu *et al.*, 2020). Melanin berfungsi sebagai tabir surya alami, sehingga saat terpapar sinar matahari kulit gelap lebih sedikit menghasilkan vitamin D daripada kulit putih (Gold *et al.*, 2018).
- Orang yang benar-benar terhindar dari paparan sinar matahari karena terkena kanker kulit, kerusakan kulit oleh matahari atau orang-orang dengan mobilitas rendah, yang lemah fisiknya sehingga tinggal dalam ruangan perawatan, juga orang-orang yang tinggal di wilayah dingin yang sedikit menghabiskan waktu diluar ruangan (Ghaderi *et al.*, 2019).
- Orang-orang yang memiliki penyakit hati atau ginjal, atau menggunakan obat-obat tertentu yang mempengaruhi kadar vitamin D (Ministry of Health and Cancer Society of New Zealand, 2012).

Pasien skizofrenia cenderung tidak mengadopsi gaya hidup sehat, dengan pola diet yang tidak sehat yang meningkatkan risiko asupan vitamin D yang tidak memadai. Selain itu, mereka cenderung lebih menetap dan secara fisik kurang aktif daripada populasi umum, yang membuat mereka rentan terhadap radiasi UVB yang tidak memadai untuk sintesis vitamin D sehingga pasien skizofrenia berisiko mengalami defisiensi vitamin D (Okasha *et al.*, 2020).

#### d. Metabolisme Vitamin D

Ketika UVB berinteraksi dengan kulit, ini memfasilitasi konversi 7-DHC di kulit menjadi vitamin D<sub>3</sub> (Gold *et al.*, 2018). Selain didapatkan dari sinar matahari, vitamin D<sub>3</sub> juga didapatkan dari diet, sama seperti dengan vitamin D<sub>2</sub>. Plasma darah tubuh manusia yang mengandung vitamin D<sub>2</sub> dan vitamin D<sub>3</sub> mengikat *D binding protein* (DBP). Vitamin D<sub>2</sub> dan D<sub>3</sub> adalah senyawa tidak aktif yang harus diubah secara enzimatis untuk menjadi 25(OH)D. Kedua vitamin diangkut untuk mengalami dua reaksi hidoksilasi (Malik, Zafar, & Khan, 2019). Hidroksilasi pertama terjadi di hati melalui enzim 25-hidroksilase, membentuk 25(OH)D. Hidroksilasi kedua terjadi di ginjal oleh enzim 1- $\alpha$ -hidroksilase, menghasilkan hormon vitamin D aktif yaitu 1,25(OH)<sub>2</sub>D atau kalsitriol (Chiang, Natarajan, & Fan, 2016).

Kalsitriol secara kimiawi mirip dengan hormon steroid seperti estradiol, testosteron, aldosteron, dan kortisol (Jamka *et al.*, 2015). Kalsitriol meningkatkan respons biologis dalam tulang, sirkulasi, dan dalam sel yang mengandung vitamin D

*receptor* (VDR). Sel dengan VDR memiliki kemampuan untuk mengubah 25(OH)D menjadi kalsitriol, yang merupakan efek lokal yang tidak meningkatkan kadar vitamin D yang beredar (Iniguez-Ariza & Clarke, 2015). VDR memiliki ekspresi luas di otak manusia dewasa (Anjum *et al.*, 2018).

Kalsitriol merangsang aktivitas osteoblas menjadi osteoklas dan reabsorpsi kalsium ke dalam tulang. Kalsitriol menekan kehilangan kalsium di ginjal dengan meningkatkan reabsorpsi kalsium; kalsitriol merangsang absorpsi kalsium dan fosfor. Dalam hubungannya dengan kelenjar paratiroid dan *parathyroid hormone* (PTH), kalsitriol mempertahankan homeostasis kalsium dan fosfor. Bila kadar kalsium rendah, kelenjar paratiroid diberi sinyal untuk meningkatkan PTH, menstimulasi ginjal untuk meningkatkan produksi metabolit vitamin D aktif dan menghemat kalsium (Almeida, 2017).

Kalsitriol bekerja di saluran pencernaan untuk meningkatkan produksi *calbindin*, yang memfasilitasi pergerakan kalsium ke dalam aliran darah. Selain itu, dapat meningkatkan ekspresi saluran kalsium epitel di lumen gastrointestinal, selanjutnya meningkatkan penyerapan kalsium. Kalsitriol juga memberikan efeknya di ginjal, meningkatkan penyerapan kalsium ginjal melalui *calbindin* (Lycans *et al.*, 2016).

Ada perbedaan struktur pada rantai samping vitamin D<sub>2</sub> dan D<sub>3</sub> yang menjadi ciri molekul, namun aktivitas biologis vitamin D<sub>2</sub> dan D<sub>3</sub> dianggap sama dalam hal koreksi defisiensi vitamin D (Stipanuk & Caudill, 2013). Namun penelitian terbaru menunjukkan vitamin D<sub>3</sub> lebih stabil dan unggul dalam meningkatkan kadar kalsitriol dalam plasma (Lycans *et al.*, 2016). Kandungan vitamin D dalam tubuh bergantung pada sintesisnya di kulit dan konsumsinya dalam makanan (Krivoy *et al.*, 2017).

e. Kebutuhan Vitamin D

Salah satu kesulitan dalam menetapkan *Recommended Daily Intake* (RDI) untuk vitamin D adalah kurangnya kemampuan dalam memprediksi berapa banyak vitamin D yang diterima seseorang dari paparan sinar matahari. Paparan sinar matahari diukur berdasarkan satuan *Minimal Erythral Dose* (MED) yaitu mulai munculnya kemerahan yang ringan di kulit. Penelitian oleh Holick melaporkan bahwa waktu paparan yang dibutuhkan pada intensitas 1 MED/jam adalah 1/4 x 60 menit atau sama

dengan 15 menit (Nimitphong & Holick, 2013). Paparan sinar matahari di muka dan lengan selama 25 menit pada pukul 09.00 pagi meningkatkan konsentrasi vitamin D sebesar 2.700 IU tiap kali pemaparan. Sebaiknya untuk mencegah defisiensi vitamin D dapat dilakukan dengan paparan sinar matahari 15–30 menit selama 2–3 kali/minggu atau 2 jam/minggu (Baggerly *et al.*, 2015).

Variabel yang mempengaruhi penyerapan sinar UVB meliputi ketinggian, ketinggian, warna kulit, waktu hari, musim, usia, penggunaan tabir surya, dan pelindung atau penutup (Mohiuddin, 2019). *Tanning bed* bukan sumber vitamin D yang dapat diterima, karena keduanya memberikan sinar UVB dan ultraviolet A (UVA). Sinar UVA tidak memberikan konversi vitamin D namun meningkatkan risiko kanker (Chalcraft *et al.*, 2020).

Rekomendasi *Institute of Medicine* (IoM) untuk orang dewasa adalah 600 IU sehari, yang meningkat menjadi 800 IU pada individu di atas 70 tahun. Batas maksimal untuk asupan aman orang dewasa adalah 4.000 IU setiap hari (Wimalawansa, Razzaque, & Al-daghri, 2018). Rekomendasi asupan harian vitamin D untuk wanita hamil dari *Scientific Advisory Committee on Nutrition* di Inggris adalah 400 IU (Samões & Silveira, 2017). *American Geriatrics Society* merekomendasikan suplemen vitamin D pada usia 65 tahun ke atas untuk mengurangi risiko patah tulang dan jatuh. Asupan referensi makanan untuk vitamin D bervariasi menurut usia dan jenis kelamin. Suplementasi dianjurkan untuk wanita hamil dan bayi yang disusui. ASI tidak mengandung cukup vitamin D (Pfoth *et al.*, 2017).

Orang tua memiliki peningkatan risiko kekurangan vitamin D karena penurunan fungsi ginjal terkait usia. Kulit tidak efisien dalam memproduksi vitamin D<sub>3</sub>, dan status gizinya seringkali tidak optimal (Gold *et al.*, 2018). Kekurangan vitamin D menyebabkan rendahnya massa tulang dan menyebabkan patah tulang dan osteoporosis. Seseorang yang kekurangan vitamin D berisiko lebih tinggi untuk jatuh. Sehingga diperlukan dosis harian vitamin D dosis 800 - 1.000 IU (Spielau *et al.*, 2018).

Vitamin D 800 IU setiap hari mengurangi risiko patah tulang pinggul sebesar 30% dan menunjukkan penurunan 14% dalam risiko patah tulang (Sandmann *et al.*, 2015). Subjek yang memiliki kadar vitamin D rendah berisiko lebih tinggi mengalami penurunan fisik dan jatuh. Kadar vitamin D 20 ng/mL atau lebih tinggi melindungi

terhadap risiko jatuh (Beaudart *et al.*, 2014). *American Geriatrics Society* merekomendasikan kadar serum Vitamin D 30 ng/mL harus menjadi tujuan minimum untuk dicapai pada orang tua terutama mereka yang berisiko tinggi jatuh. *U.S. Preventive Services Task Force* merekomendasikan suplementasi vitamin D untuk setiap pasien yang berisiko jatuh (Lefevre, 2015).

Angka Kecukupan Gizi (AKG) berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 28 tahun 2019 tentang Angka Kecukupan Gizi yang Dianjurkan untuk Masyarakat Indonesia yaitu :

- 0–11 bulan: 400 IU/hari
- 1–18 tahun: 600 IU/hari
- 19–64 tahun: 600 IU/hari
- > 65 tahun: 800 IU/hari
- Wanita hamil dan menyusui: 600 IU/hari (Kemenkes RI, 2019).

f. Pengukuran Serum Vitamin D

Kadar serum 25(OH)D mewakili total asupan vitamin D baik dengan paparan sinar matahari maupun asupan oral vitamin D<sub>2</sub> atau D<sub>3</sub>. Pengukuran terhadap 25(OH)D merupakan cara *gold standart* untuk menilai kadar vitamin D, oleh karena 25(OH)D mempunyai stabilitas yang baik, waktu paruh yang panjang, berkisar 2 minggu (21-30 hari), dan ditemukan dalam serum atau plasma dengan konsentrasi tinggi, sehingga bisa dilakukan analisis (Yang & Zhang, 2017). Pengukuran kalsitriol tidak digunakan untuk mendiagnosis defisiensi vitamin D karena waktu paruhnya yang pendek berkisar 4-15 jam, dalam sirkulasi darah didapatkan konsentrasi yang kecil. Kadar vitamin D dilaporkan dalam dua ukuran yang berbeda : ng/mL dan nmol/L (kebanyakan laboratorium menggunakan ukuran ng/mL) (Waterbury, 2018).

Nilai *potential toxicity* vitamin D adalah > 100 ng/mL. Nilai *sufficient* kadar vitamin D adalah 30-100 ng/mL. Nilai *insufficient* kadar vitamin D adalah 20-29 ng/mL. Nilai *deficient* kadar vitamin D adalah < 20 ng/ mL (Amaral, Calhau, & Coelho, 2014). Meskipun ada beberapa perdebatan mengenai kisaran referensi kadar serum untuk vitamin D, dua definisi yang lebih sering digunakan untuk defisiensi adalah kadar serum < 30 ng/mL atau < 20 ng/mL (Gold *et al.* 2018). Menurut IoM



yang mengklasifikasikan kadar vitamin D 30-50 ng/mL sebagai "*insufficient*" dan < 30 ng/mL sebagai "*deficient*" (Libuda *et al.*, 2020).

Pasien dengan faktor risiko defisiensi vitamin D direkomendasikan menjalani pemeriksaan kadar serum 25(OH)D sebagai bagian dari pemeliharaan kesehatan preventif tahunan. Jika uji laboratorium tidak tersedia, meresepkan dosis dari RDI IoM adalah pendekatan yang aman. Karena risiko toksisitas yang rendah dalam dosis standar (Annweiler, 2015).

g. Interaksi Obat

Obat-obatan tertentu dapat mengganggu penyerapan vitamin D, seperti bronkodilator, obat hormonal, anti hipertensi, antibiotik, antiepilepsi, antineoplastik, anti-inflamasi, antituberkulosis, antiretroviral, obat-obatan endokrin, *cimetidine*, *cholestramine*, dan heparin (Gold *et al.* 2018).

- Interaksi dengan Pregnane X receptor

*Pregnane X receptor* (PXR) merupakan reseptor intra seluler yang 60% homolog dengan domain pengikat DNA dari reseptor vitamin D, sehingga memiliki kemampuan mengikat dan mengaktifkan respon DNA yang mengatur enzim 24-hydroxylase untuk menonaktifkan vitamin D. Induksi enzim hidroksilase ini menurunkan kadar vitamin D. Ligand untuk PXR mencakup golongan obat-obatan seperti antihipertensi, antiepilepsi, antineoplastik, antibiotik, anti-inflamasi, antiretroviral, dan obat-obatan endokrin.

- Interaksi enzim P450

Teofilin, bronkodilator dengan sifat anti-inflamasi melalui sistem CYP450 mempersempit indeks terapeutik dan memperbanyak interaksi obat termasuk menginduksi isozim yang bertanggung jawab mengeliminasi vitamin D, sehingga peredaran kadar vitamin D mengalami penurunan. Selain itu penelitian yang dilakukan Wang *et al* menunjukkan Rifampisin mempercepat metabolisme vitamin D. Pada penelitian yang dilakukan Brodie *et al* menunjukkan penurunan kadar vitamin D yang bermakna pada pasien yang menjalani pengobatan INH/ Rifampisin.

Reseptor H2 antagonis (H2RA) yang digunakan dalam pengobatan Gastroesophageal Reflux Disease (GERD), sebagian besar dimetabolisme melalui



CYP450, sehingga menurunkan konversi vitamin D ke bentuk biologis yang aktif, menyebabkan defisiensi vitamin D.

- Obat-obatan yang mengubah penyerapan vitamin D

*Cholestyramine* digunakan mengobati hiperkolesterolemia. Obat ini bekerja dengan membentuk kompleks yang tidak mudah diserap dengan garam empedu di usus kecil, juga meningkatkan pengeluaran kolesterol LDL yang terikat pada garam melalui feses. Vitamin larut lemak seperti vitamin D memerlukan garam empedu untuk penyerapannya, sehingga penggunaan *cholestyramine* menurunkan penyerapan vitamin D dan senyawa larut lemak lainnya. Orlistat adalah lipase inhibitor yang digunakan membantu menurunkan berat badan dengan cara mengurangi penyerapan lemak di usus halus. Hal ini bermanfaat dalam penurunan berat badan, namun juga dapat menurunkan penyerapan senyawa larut lemak seperti vitamin D.

- Heparin

Penelitian terhadap kadar calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D) pada perempuan yang mendapat pengobatan heparin jangka panjang menunjukkan bahwa perempuan ini memiliki kadar calcitriol jauh lebih rendah daripada perempuan yang tidak mendapat heparin. Hal ini mengindikasikan bahwa heparin menghambat aktivitas  $1\alpha$ -hydroxylase di ginjal (Lycans et al. 2016).

#### h. Efek samping dan Intoksikasi

Pada penelitian yang dilakukan Krivoy *et al* yaitu suplementasi vitamin D 2.000 IU per hari pada pasien skizofrenia kronik, tidak ditemukan efek samping yang berat yang dicatat selama *follow-up*. Efek samping menunjukkan lebih banyak keluhan gastro-intestinal yaitu mual, diare dan ketidaknyamanan perut (Krivoy *et al.*, 2017).

Intoksikasi vitamin D sangat jarang terjadi dan lebih sering disebabkan dari pemberian per oral dengan dosis yang sangat tinggi  $\geq 10.000$  IU/hari dalam jangka waktu yang lama. Tampilan klinisnya berupa hiperkalsemia, hiperfosfatemia, dan supresi PTH yang memicu nefrokalsinosis dan kalsifikasi jaringan lunak. Intoksikasi vitamin D tidak terjadi pada individu yang menerima berapapun paparan sinar matahari, oleh karena berapapun kelebihan pre vitamin D<sub>3</sub> akan mengalami

fotodegradasi tanpa efek biologi terhadap metabolisme kalsium (Samões & Silveira, 2017).

i. Mekanisme Vitamin D pada Gejala Negatif Skizofrenia

Temuan penelitian menunjukkan bahwa vitamin D dapat berperan dalam fungsi dan perkembangan otak dan defisiensi vitamin D dapat dikaitkan dengan gangguan neurologis. Hal ini karena peran neuroprotektif dari kalsitriol. Adanya metabolit vitamin D, enzim, dan VDR menunjukkan bahwa vitamin D, seperti neurosteroid lainnya, penting untuk menjaga fungsi otak (Annweiler, 2015). Vitamin D memainkan peran penting dalam fungsi neuron dan mempengaruhi sintesis neurotransmitter, seperti asetilkolin, katekolamin, serotonin, dan dopamin (Karakis *et al.*, 2016). Vitamin D sebagai senyawa neuroaktif, prohormon, sangat aktif dalam mengatur diferensiasi sel, proliferasi, dan peroksidasi dalam berbagai struktur, termasuk otak. Vitamin D terlibat dalam berbagai proses otak termasuk neuroproteksi, regulasi faktor neurotropik, neuroplastisitas, perkembangan otak dan neuromodulasi (Anjum *et al.*, 2018).

Sirkulasi 25(OH)D melintasi sawar darah-otak dan memasuki sel glial dan sel saraf untuk diubah menjadi kalsitriol, yang merupakan bentuk aktif vitamin D (Annweiler, 2015). Kalsitriol memediasi efeknya dengan mengikat VDR, yang terletak di nukleus sel target. VDR adalah reseptor steroid nukleus yang menjalankan fungsinya di otak (Anjum *et al.*, 2018). Otak mampu menghasilkan kalsitriol karena ia mengekspresikan 25-hidroksilase dan  $1\alpha$ -hidroksilase. Sintesis kalsitriol telah ditunjukkan pada sel mikroglial yang teraktivasi secara *in vitro*. Gen 24-hidroksilase, yang mengkode enzim yang bertanggung jawab atas degradasi 25(OH)D dan kalsitriol, diekspresikan pada sel glial (Samões & Silveira, 2017).

Reseptor nukleus yaitu VDR ditemukan di neuron dan sel glial di beberapa daerah SSP seperti korteks. Setelah pengikatan ligan, VDR melakukan heterodimerisasi dengan *retinoid X receptor* (RXR) dan mengikat ke area tertentu dalam promotor genetik, mengatur ekspresi ratusan gen yang terlibat dalam transpor membran, pemeliharaan struktur nukleosom, transduksi sinyal, serta morfologi dan fungsi otak (Gold *et al.*, 2018). VDR dilaporkan mengatur beberapa jalur transmisi saraf, termasuk dopamin, serotonin, noradrenalin, dan glutamin (Anjum *et al.*, 2018).

Oleh karena itu, tidak mengherankan jika konsentrasi vitamin D yang rendah dikaitkan dengan beberapa kondisi kejiwaan, seperti gangguan spektrum autistik, *attention deficit hyperactivity disorder* (ADHD), depresi, dan skizofrenia. Penelitian lain menunjukkan kekurangan vitamin D selama masa bayi berperan sebagai faktor kerentanan skizofrenia. Satu meta-analisis menemukan bahwa peserta yang kekurangan vitamin D 2,16 kali lebih mungkin mengalami skizofrenia daripada peserta yang cukup vitamin D (Okasha *et al.*, 2020).

Ada beberapa mekanisme vitamin D pada otak. Pertama, vitamin D mengatur berbagai proses otak termasuk faktor neurotropik, neuroimunomodulasi, pelindung saraf, neuroplastisitas, dan perkembangan otak (Taweel & Shafei, 2017). Pada perlindungan neuron melalui *maintenance* homeostasis seluler, *immune regulation*, dan modulasi struktur dan fungsi sinaptik (Gold *et al.*, 2018). Defisiensi vitamin D menunjukkan penurunan *nerve growth factor* (NGF) dan *glial cell line derived neurotrophic factor* (GDNF), peningkatan volume ventrikel lateral dan penurunan ketebalan korteks (Taweel & Shafei, 2017). Kedua, vitamin D mengatur pensinyalan kalsium dan mengurangi kadar kalsium neurotoksik di otak. Ketiga, perubahan ekspresi transporter dopamin, penurunan kadar *catechol-O-methyl-transferase* (COMT), dan perubahan metabolisme dopamin (Okasha *et al.*, 2020).

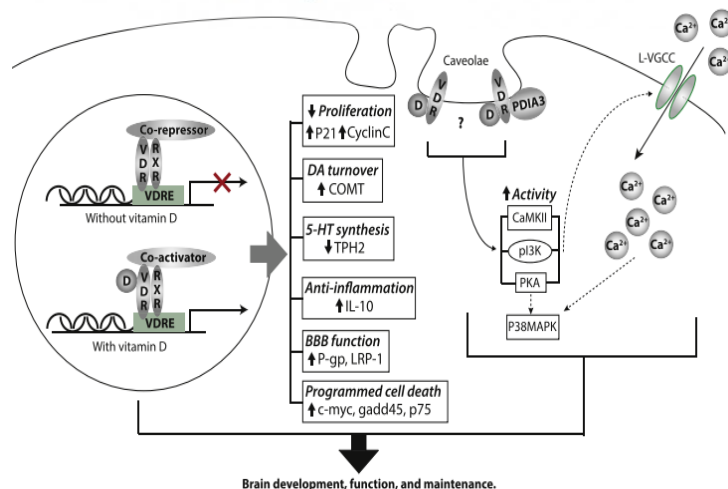
Vitamin D meningkatkan regulasi beberapa gen yang penting untuk plastisitas sinaptik serta fungsi sinaptik normal (Xiaoying Cui *et al.*, 2017). Kekurangan vitamin D mempengaruhi neurogenesis melalui protein kinase B, yang berperan penting dalam pertumbuhan, diferensiasi, dan migrasi neuron. Telah dilaporkan bahwa vitamin D meningkatkan faktor neurotropik yaitu ekspresi NGF, GDNF, *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), dan NRG (Qin *et al.*, 2017).

Pada pasien skizofrenia menunjukkan nilai abnormal NGF dan BDNF. Vitamin D sebagai penginduksi yang kuat untuk sintesis NGF dan BDNF. Defisit vitamin D berhubungan dengan penurunan NGF (Vilibić *et al.* 2018). Vitamin D mengatur pelepasan NGF, sebuah molekul penting untuk kelangsungan hidup neuron-neuron (Anjum *et al.*, 2018). Meskipun hubungan positif antara BDNF dan gejala negatif telah diamati, mekanisme pasti yang menghubungkan disregulasi neurotropik dan gejala skizofrenia masih belum diketahui (Binford *et al.*, 2017). Penelitian lainnya,

menyebutkan vitamin D memberikan peran fungsional melalui NRG dan ErbB4. Hipomorfik NRG/ErbB4 menyebabkan jumlah reseptor NMDA yang lebih rendah. Vitamin D menyebabkan peningkatan pesinyalan NRG/ErbB4. Perubahan dalam pensinyalan NRG/ErbB4 mempengaruhi deregulasi glutamat, GABA, dan transmisi dopamin pada skizofrenia (Peitl *et al.*, 2019).

Neurotoksis intraseluler dilindungi oleh *calcium-binding protein* (CBP). Vitamin D meningkatkan ekspresi 2 CBP, yaitu *calbindin* dan parvalbumin. Sedikitnya persediaan vitamin D prenatal secara bermakna merubah ekspresi CBP. Penurunan neuron parvalbumin meningkatkan kejadian skizofrenia. Selain itu *Calcium Channel Alfa 1C* (CACNA1C), yaitu gen yang berkaitan dengan risiko skizofrenia, memainkan peran penting dalam plastisitas sinaptik, kelangsungan hidup neuron, dan perkembangan dendritik, yang turut terlibat dalam patogenesis skizofrenia (Amaral, Calhau, and Coelho 2014).

Telah diamati bahwa suplementasi vitamin D meningkatkan ekspresi TH dan produksi dopamin melalui ekspresi enzim dopamin yaitu COMT di neuron dopaminergik. Studi tersebut juga menunjukkan bahwa vitamin D meningkatkan regulasi *N-cadherin* yang berperan dalam neurogenesis neuron dopamin serta dalam plastisitas sinaptik (X Cui *et al.*, 2015). Selain itu, kekurangan vitamin D dapat mengurangi neurotransmisi GABA dan glutamatergik (Peitl *et al.*, 2019).



Gambar 1. Mekanisme kerja vitamin D pada skizofrenia (Xiaoying Cui *et al.*, 2017)

#### j. Hubungan Vitamin D dan Gejala Negatif Skizofrenia



Dalam studi *cross-sectional* dari 102 pasien rawat inap psikiatrik di Selandia Baru, dari 19 pasien yang mengalami defisiensi vitamin D parah, 13 menderita skizofrenia (Menkes *et al.*, 2012). Dalam tinjauan retrospektif pada 18 imigran berkulit gelap dengan psikosis akut, semua pasien memiliki tingkat vitamin D dalam kisaran yang tidak mencukupi, tujuh dari pasien ini didiagnosis dengan skizofrenia (Dealberto, 2013). Demikian pula, dalam studi *cross-sectional* di Norwegia, defisiensi vitamin D ditemukan pada 80% populasi imigran psikotik dengan kulit gelap dibandingkan dengan sampel referensi (Brown & Roffman, 2014).

Studi *cross-sectional* pada 35 remaja rawat inap, 33,7% pasien kekurangan vitamin D; dimana 40% menunjukkan fitur psikotik dibandingkan dengan 16% pasien yang tidak kekurangan vitamin D (Gracious *et al.*, 2012). Dalam studi Crews *et al.* menemukan kadar serum vitamin D secara signifikan lebih rendah pada 69 pasien rawat inap psikosis episode pertama dibandingkan dengan kontrol sehat (Crews *et al.*, 2013). Dalam studi kecil lainnya pada pasien episode pertama, gejala negatif yang lebih berat berkorelasi dengan kadar vitamin D yang lebih rendah (Graham *et al.*, 2015).

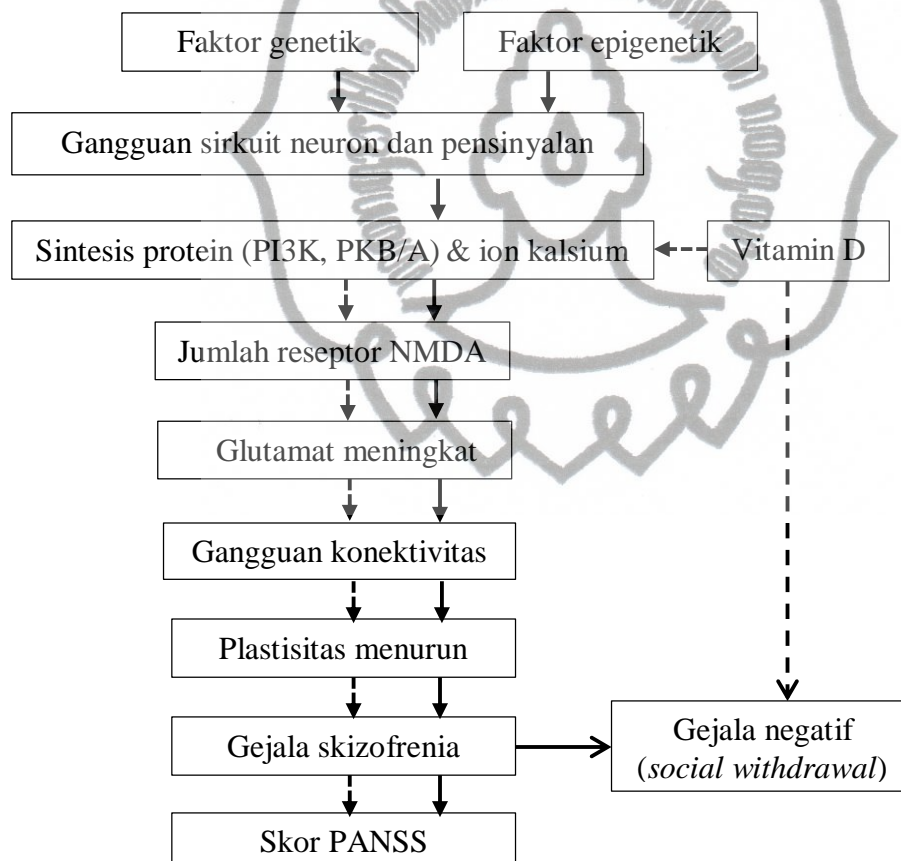
Meta-analisis yang dilakukan Murri *et al.* pada pasien dengan gangguan psikotik (terutama skizofrenia) memiliki kadar vitamin D yang lebih rendah dibandingkan dengan kontrol sehat (Murri *et al.*, 2013). Sebuah studi membandingkan kadar serum vitamin D skizofrenia episode akut dengan skizofrenia dalam remisi didapatkan skizofrenia episode akut memiliki kadar serum vitamin D yang lebih buruk. Ini menunjukkan bahwa konsentrasi serum vitamin D yang lebih rendah dapat menyebabkan episode akut (Malik, Zafar, & Khan, 2019). Pada penelitian di Finlandia, suplementasi vitamin D 2.000 IU/hari pada laki-laki di tahun pertama kehidupan mengurangi risiko skizofrenia sebesar 77% dibandingkan dengan mereka yang menerima kurang dari 2.000 IU/hari; temuan ini tidak berlaku pada wanita (Brown & Roffman, 2014).

Dalam studi pada populasi imigran, suplementasi vitamin D 1.000 IU/hari sebagai tambahan untuk pengobatan antipsikotik, menyimpulkan tidak ada perubahan gejala kejiwaan setelah suplementasi (Dealberto, 2013). Satu-satunya uji coba acak suplementasi vitamin D 14.000 IU per minggu pada skizofrenia yang resisten terhadap



pengobatan menunjukkan perbaikan gejala psikotik yang diukur dengan skor PANSS, namun tidak ada perbedaan signifikan dibandingkan dengan plasebo. Hal ini mungkin disebabkan populasi yang diambil merupakan pasien yang resistan terhadap pengobatan dengan beberapa antipsikotik selama bertahun-tahun. Efek positif vitamin D mungkin lebih terasa pada fase awal skizofrenia, ketika patologi otak berada pada tahap awal (Krivoy *et al.*, 2017). Suplementasi vitamin D dapat ditoleransi dengan baik dengan efek samping minimal, dan dapat mengurangi gejala atau meningkatkan pemulihan pasien dengan skizofrenia, terutama menargetkan mereka yang kekurangan vitamin D (Taweel & Shafei, 2017).

## B. Kerangka Berpikir



Gambar 2. Kerangka Berpikir

————> : Alur perjalanan penyakit

- - - - -> : Alur perjalanan terapi

### C. Hipotesis

Pemberian vitamin D sebagai terapi *adjuvant* dapat membantu memperbaiki skor PANSS pada pasien skizofrenia.

