

BAB II

TINJUAN PUSTAKA

A. Landasan Teori

1. Skizofrenia

a. Definisi

Skizofrenia merupakan gangguan mental berat yang ditandai dengan beberapa gejala seperti delusi, halusinasi, gangguan persepsi dan perilaku (Kirstein and Vogel, 2016), juga gejala negatif dan kognitif serta deteriorasi signifikan dalam fungsi psikososial (Aricioglu *et al.*, 2016). Selain itu, skizofrenia juga memiliki angka perilaku agresif yang lebih tinggi dari populasi umum yang ditunjukkan dalam bentuk sikap permusuhan atau perilaku yang merusak, termasuk agresif verbal dan nonverbal (Getinet Ayano, 2016).

b. Prevalensi

Dari tahun 1990 hingga 2013 estimasi prevalensi skizofrenia dalam 29 studi adalah 0,48%, dengan kisaran interkuartil 0,34% hingga 0,85%. Sebuah penelitian terbaru menunjukkan prevalensi skizofrenia di China berkisar 0,39% (0,37% –0,41%) pada tahun 1990, 0,57% (0,55% –0,59%) pada tahun 2000, dan 0,83% (0,75% –0,91%) pada tahun 2010 (Wu *et al.*, 2018). Di Asia Tenggara jumlah penderita skizofrenia meningkat dari sekitar 2 juta orang pada tahun 1990, menjadi hampir 4 juta orang pada tahun 2016, angka ini meningkat hampir dua kali lipat (Charlson *et al.*, 2018).

Dari beberapa studi menyatakan bahwa gangguan ini tidak berdistribusi secara rata pada masyarakat, cenderung terjadi pada kelompok sosial-ekonomi rendah dan studi meta-analisis terbaru mengkonfirmasi bahwa lebih banyak dialami oleh pria daripada wanita dengan risiko relatif 1,4 kali lebih tinggi pada pria. Secara umum, prevalensi skizofrenia berkisar dari 0,14% sampai 0,46%. Di Eropa Timur didapatkan prevalensi seumur hidup berkisar 0,4%-1,4%, di Finlandia 0,87%, di Republik Ceko 0,46% (Kirstein and Vogel, 2016), di China 0,83% dengan beberapa studi berkisar 15,3%-53,2% terkait dengan perilaku agresif (Wu *et al.*, 2018). Kelompok gangguan psikotik menempati angka 1% dari populasi penduduk di Indonesia dan di dunia, bahkan untuk beberapa provinsi di Indonesia data Riskesdas tahun 2007 menunjukkan angka yang jauh lebih

besar. Di Jakarta, untuk populasi penduduk usia >15 tahun, 2,03% di antaranya menunjukkan gejala positif (Perhimpunan Dokter Spesialis Kedokteran Jiwa Indonesia, 2011).

c. Etiologi

1. Genetik

Setiap upaya untuk memastikan bahwa suatu kelainan memiliki kerentanan genetik harus dimulai dari demonstrasi bahwa penelitian dari sanak saudara telah mengalami peningkatan risiko terjadinya gangguan (Sadock, Sadock, and Ruiz, 2017). Teori genetika molekuler masih terbatas dalam memahami etiologi skizofrenia. Beberapa gen yang dianggap memiliki hubungan dengan sintesis, pelepasan, dan pensinyalan dopamin, yaitu *Monoamine Oxidase A* (MAOA), *Catechol-O-MethylTransferase* (COMT), transporter dopamine (SLC6A3), protein fosfatase 1, subunit regulasi 1B (PPP1R1B atau DARPP32), *dystrobrevin-binding protein 1* (DTNBP1), neuregulin 1 (NRG1), dan masih banyak lainnya. Gen yang terlibat dalam proses perkembangan saraf, regulasi glutamat, dan inflamasi mendukung hipotesis terjadinya skizofrenia (van de Leemput *et al.*, 2016).

2. Neurotransmitter

a) Dopamin

Dopamin merupakan neurotransmitter katekolamin yang berperan penting pada skizofrenia. Empat jalur utama dopamin pada skizofrenia yaitu mesolimbik, mesokorteks, nigrostriatum dan tuberoinfundibular (Marcsisin, Rosenstock, and Gannon, 2017). Dopamin memediasi efeknya dengan mengikat *G Protein-Coupled Receptor* (GPCR) milik reseptor D1 dan D2 yang mengaktifkan pensinyalan kaskade intraseluler (Urs, Peterson, and Caron, 2017). Hipotesis dopamin sudah lama diketahui dari penelitian klinis yang menunjukkan individu menjadi psikotik atau psikotik yang memberat menjadi skizofrenia pada pemberian agonis dopaminergik. Pada kondisi mesokortikostriatal yang mengalami gangguan, terjadi penurunan pelepasan dopamin kortikal yang menyebabkan peningkatan aktivitas proyeksi neuron glutamatergik ke *midbrain* dan menyebabkan peningkatan pelepasan dopamin dan sintesis dopamin di striatum (O. D. Howes *et al.*, 2017).

b) Glutamat

Selain pendekatan dopamin, terdapat juga ketidakseimbangan dari transmisi glutamatergik berupa reseptor NMDA. Diperkirakan bahwa gangguan fungsional pada sistem dopaminergik diakibatkan melalui efek modulasi dopamin pada neuron glutamat yang mempengaruhi transmisi glutamat melalui hipofungsi reseptor NMDA (Aricioglu *et al.*, 2016). Peran glutamat pada skizofrenia melalui hipotesis hipofungsi reseptor NMDA (Getinet 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 *Gamma-Aminobutyric Acid* (GABA) yang mengakibatkan pelepasan glutamat yang kemudian akan mempengaruhi hiperaktivitas dopamin baik pada mesolimbik maupun mesokorteks (Stahl, 2013). Peningkatan glutamat dapat meningkatkan kerusakan seluler melalui aktivasi reseptor NMDA yang memfasilitasi influs kalsium dan memproduksi *Nitride Oxide* (NO) sehingga menyebabkan kerusakan DNA, protein dan lipid. Glutamat biasanya akan dibersihkan oleh astrosit, yang mengubah glutamin tetapi pembersihan tersebut dapat berkurang oleh karena efek sitokin inflamasi di astrosit (Malhi, Masson, and Bellivier, 2017).

c) GABA

GABA merupakan neurotransmitter inhibitorik terbesar di otak dan disintesis oleh interneuron sirkuit lokal (neuron GABA) yang mengalami perubahan pada sintesis, reseptor maupun parvalbumin (Marcsisin, Rosenstock, and Gannon, 2017). Inhibitor GABA telah terlibat dalam patofisiologi skizofrenia berdasarkan temuan bahwa beberapa pasien dengan skizofrenia terjadi penurunan neuron GABAergik di hipokampus. GABA memiliki efek regulasi terhadap aktivitas dopamin, dan berkurangnya neuron inhibitor GABAergik dapat menyebabkan hiperaktivitas neuron dopaminergik (Perez dan Ghose, 2017). Pelepasan glutamat dari neuron piramidal intrakortikal yang mengikat ke reseptor NMDA pada interneuron GABAergik menstimulus pelepasan GABA dan menempel pada reseptor GABA sub tipe $\alpha 2$ neuron piramidal glutamat lainnya dan menghambat neuron tersebut yang mengakibatkan penurunan pelepasan glutamat (Stahl, 2013).

Berdasarkan studi PET yang menilai aktivitas GABA pada skizofrenia,

ditemukan hilangnya pensinyalan GABA pada reseptor sub tipe GABA $\alpha 5$ yang mengarah ke fenotip perilaku skizofrenia dan didukung oleh studi *post-mortem* yang menunjukkan rendahnya protein dan mRNA reseptor GABA sub tipe $\alpha 5$ di hipokampus, namun perubahan tersebut dikaitkan dengan gejala masih belum jelas (Marques *et al.*, 2020).

d) Serotonin

Serotonin merupakan neurotransmitter modulator yang juga berperan pada skizofrenia. Sama seperti dopamin, serotonin juga memiliki jalur pada *brainstem* dan proyeksi ke beberapa area otak termasuk korteks. Serotonin dapat memodulasi aktivitas sistem dopamin dan antagonis reseptor serotonin khususnya reseptor serotonin sub tipe 2A (5HT2A) mempunyai peran penting dalam aksi antipsikotik atipikal (Marcsisin, Rosenstock, and Gammon, 2017). Hipotesis serotonin pada patofisiologi skizofrenia didukung oleh pemberian antipsikotik atipikal antagonis 5HT2 yang dapat memperbaiki gejala negatif dan efek samping motorik. Terdapat perubahan jumlah reseptor 5HT2A dan 5HT1A kortikal pada skizofrenia, reseptor 5HT2A yang mengaktifasi PFC juga dapat berdampak pada sistem dopaminergik (Arya, Sindhwani, and Kadian, 2018). Semua reseptor 5HT2A merupakan reseptor postsinap dan berlokasi di banyak bagian otak. Ketika reseptor 5HT2A berada pada neuron piramidal kortikal maka bersifat eksitatorik dan meningkatkan pelepasan glutamat, sedangkan reseptor 5HT1A meregulasi pelepasan dopamin (Stahl, 2013).

3. Inflamasi

Walaupun hipotesis glutamat, GABA dan dopamin paling sering diteliti pada kasus skizofrenia, namun terdapat bukti mekanisme inflamasi dan imunitas pada Sistem Saraf Pusat (SSP) yang mempengaruhi etiologi skizofrenia (Aricioglu *et al.*, 2016). Sitokin pro-inflamasi, mikroglia, astrosit dan sistem imun termasuk monosit makrofag serta limfosit B dan T terlibat dalam inflamasi di SSP. Disregulasi dari respon inflamasi dapat disebabkan beberapa faktor seperti infeksi bakteri atau virus, toksin lingkungan, reaksi sekunder trauma neuronal atau efek genetik. Mikroglia memiliki peranan penting dalam neuroinflamasi dan pertahanan awal yang akan diaktivasi saat adanya infeksi sistemik atau paparan stress yang terus menerus dan berulang (Müller, 2018) yang berfungsi untuk mengatur sinaps, modulasi

neurotransmisi, fagositosis fisiologis dan *prunning* (Liu, Leak, and Hu, 2016).

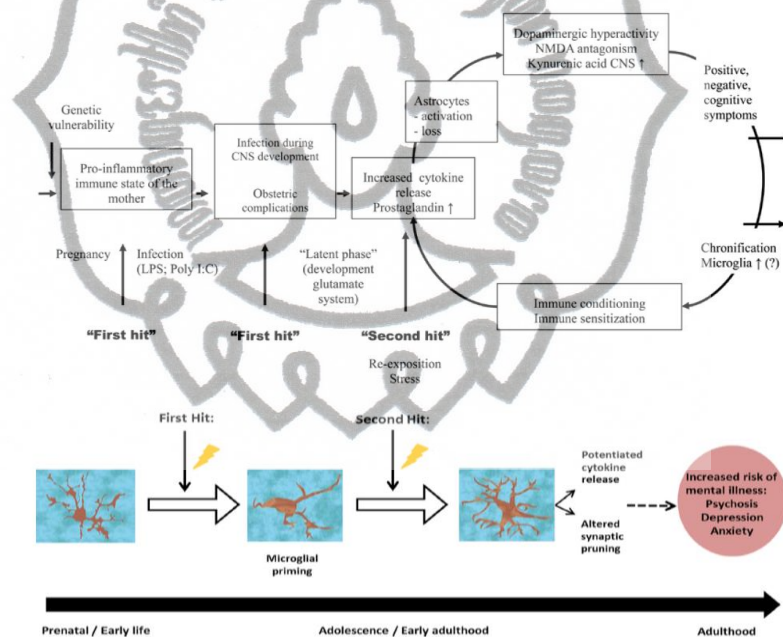
Mikroglia merupakan sel imunokompeten di SSP yang aktivasinya diatur oleh beberapa jalur pensinyalan yang terlibat dalam produksi mediator proinflamasi seperti *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), *interluekin 1- β* (IL-1 β), NO dan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang dapat merusak neuron dan oligodendrosit, termasuk jalur *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK), *Nuclear Factor – Kappa B* (NF-kB), *Glycogen Synthase Kinase* (GSK-3 β) dan Notch-1 sehingga jalur tersebut dapat menjadi target pengobatan untuk merubah aktivasi mikroglia. GSK-3 β merupakan kinase multifungsi yang aktivitasnya diatur oleh fosforilasi serin (inhibitor) dan tirosin (stimulator) berperan dalam metabolisme glikogen, kontrol sel, diferensiasi dan inflamasi yang hasilnya merupakan bagian dari molekuler yang mengatur respon adaptif terhadap stimulasi *Lipopolysaccharides* (LPS) di mikroglia. GSK-3 β memediasi pelepasan IL-1B, TNF, dan IL-10 dari glia kortikal (Cao *et al.*, 2017).

Mikroglia berperan penting dalam inflamasi di SSP dan dapat teraktivasi dengan 2 mekanisme inflamasi sistemik dapat mengaktivasi mikroglia dan melepaskan sitokin pro-inflamasi di otak dan sensitisasi atau *microglia priming* yang mana hasil dari proses sensitisasi atau *priming* tersebut adalah respon imun yang berlebihan bahkan terhadap stimulus yang ringan. Setelah mikroglia mengalami sensitisasi maka mikroglia akan mengalami proliferasi dan meningkatkan produksi sitokin proinflamasi dan menimbulkan patologi pada SSP. 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 and Abel, 2016).

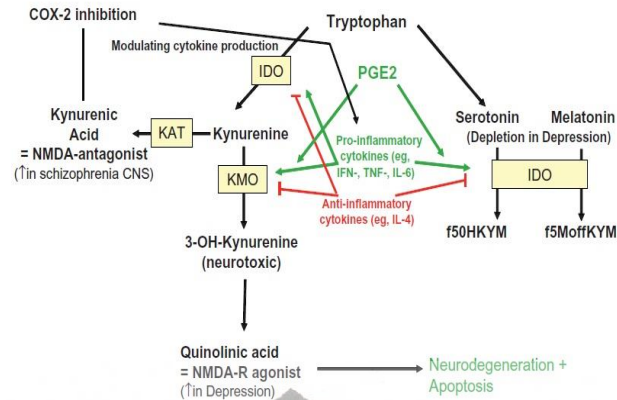
Komunikasi dua arah antara neuron dan mikroglia sangat baik terlihat dari aktivitas saluran ion neuron yang ketat dari aktivitas mikroglia. Secara umum, sinyal “on” dihipotesakan untuk memicu aktivitas mikroglia yang diaktivasi oleh reseptor sedangkan sinyal “off” untuk menampung mikroglia dan menyimpannya dalam keadaan tidak aktif (Liu, Leak, and Hu, 2016). Mediator inflamasi bersama dengan mikroglia berhubungan dengan glutamat, dopamin dan reaksi stres oksidatif. Pada studi *postmortem* juga mendukung adanya peningkatan aktivitas dan perubahan

mikroglia pada skizofrenia. Aktivasi mikroglia tersebut berperan dalam pensinyalan neurotransmitter melalui sitokin proinflamasi yang berdampak pada neurogenesis, produksi glutamat dan eksitotoksitas otak (Watkins and Andrews, 2016).

Ekspresi reseptor NMDA meningkatkan aktivitas mikroglia yang diikuti dengan iskemia sehingga terjadi kerusakan oligodendrosit. Aktivasi reseptor NMDA pada mikroglia menyebabkan pelepasan NO dalam respon terhadap sinyal Nf-kb. Mikroglia dalam keadaan aktif, berkontribusi dalam perubahan homeostasis neurotransmitter melalui 3 mekanisme yaitu, pelepasan eksitotoksin termasuk glutamat, D-serin dan ATP; mengganggu ambilan kembali glutamat yang dibawa keluar oleh astrosit dan menyebabkan glutamat terakumulasi dalam ekstrasel; serta perubahan pelepasan gliotransmitter astrosit atau transmisi sinaptik.



Gambar 1 : Peran dan mekanisme aktivasi mikroglia pada skizofrenia (Calcia *et al.*, 2016 ; N. Müller *et al.*, 2016).



Gambar 2 : Jalur inflamasi pada skizofrenia (N. Müller *et al.*, 2016).

4. Jalur Transduksi Sinyal

Beberapa faktor patofisiologi skizofrenia seperti ekspresi gen, sistem neurotransmitter diatur oleh peristiwa pensinyalan yang dimediasi oleh protein kinase. Pada skizofrenia ditemukan adanya perubahan pensinyalan yang mempengaruhi metabolisme sel, peradangan molekuler, pensinyalan antar sel dan integritas fungsional neurosirkuit. Berdasarkan studi *postmortem* sebelumnya dilaporkan adanya perubahan aktivitas serin-treonin kinase pada skizofrenia (McGuire *et al.*, 2017).

Jalur transduksi sinyal terdiri dari 4 komponen yang mempengaruhi ekspresi gen yaitu mulai dari *first messenger G protein-link neurotransmitter, ion channel*, hormon dan neurotropin. Keempat komponen tersebut akan mengaktifasi sejumlah enzim dan mengaktifkan protein yang pada gilirannya akan mempengaruhi faktor transkripsi dan berdampak pada respon biologi seperti fungsi neuron. Ada beberapa enzim yang berpengaruh terhadap kondisi skizofrenia yaitu *Extracellular Receptor Kinase* (ERK), *Ribosomal Protein S6 Kinase* (RSK), MAPK dan GSK-3. Ketidakseimbangan GSK-3 melalui fosfoprotein dikatakan dapat menyebabkan kematian sel.

Pengaktivasian tersebut dapat mengubah sintesis, neurotransmitter, pelepasan dan konduksi ion serta pemeliharaan neurotransmisi. Komponen jalur transduksi sinyal yang penting lainnya adalah neurotropin yang akan mengaktifasi enzim kinase dan jika enzim tersebut teraktivasi akan mempengaruhi faktor transkripsi dan berperan dalam sinaptogenesis neuron dan kelangsungan hidup neuron (plastisitas) juga untuk memori dan pembelajaran (Stahl, 2013).

Keterlibatan GSK-3 dalam beberapa masalah kejiwaan dikaitkan dengan fungsi,

migrasi, proliferasi dan kelangsungan hidup sel neuron serta mempengaruhi perkembangan neurosirkuit seperti pada skizofrenia maupun bipolar. Aktivitas GSK-3 pada presinap mengurangi ekspresi *Syn1* (*Synuclein*) yang dapat mengurangi pelepasan glutamat dan pada postsinap GSK-3 mengaktifkan reseptor NMDA yang mengarah pada endositosis reseptor AMPA serta mengurangi kadar protein yang berkaitan dengan *Long-Term Depression* (LTD). Sebaliknya, Wnt/PI3K/penghambat GSK-3 dapat berefek *Long-Term Potentiation* (LTP) (Salcedo-Tello, Ortiz-Matamoros, and Arias, 2011).

Menurut studi Emamian (2012), terdapat gangguan pada jalur pensinyalan AKT/GSK-3 pada skizofrenia. AKT/PKB (protein kinase B) memiliki peran dalam kelangsungan hidup sel neuron dengan mencegah apoptosis, saat cedera dan selama paparan radikal bebas di hipokampus dan sel endotel serebral. Wang (2003) mengemukakan bahwa AKT memfosforilasi reseptor GABA_A yang memediasi transmisi sinaptik dengan cepat sehingga meningkatkan reseptor GABA. Studi oleh Lin *et al.* (2001), juga menemukan bahwa AKT memiliki peran dalam plastisitas dan pembentukan memori dengan aktivasi *Mamalian Target of Rapamycin* (mTOR) melalui fosforilasi. Diperkuat oleh studi *postmortem* pada skizofrenia ditemukan penurunan kadar fosforilasi dan perubahan protein GSK-3 β di *frontal cortex* dan DLPFC. Studi psikofarmakologi menemukan efek dari keterlibatan GSK-3 β pada skizofrenia dan beberapa obat seperti risperidon, clozapin dan litium dapat meningkatkan aktivasi AKT sekaligus menghambat GSK-3 β (Emamian, 2012).

Mamalian Target of Rapamycin merupakan protein serin/treonin kinase yang meregulasi faktor pertumbuhan sel, metabolisme sel dan proliferasi fungsi imun adaptif serta kematian sel melalui apoptosis dan autofagi. Sinyal mTOR juga berperan dalam pembentukan neurosirkuit, plastisitas dan regulasi perilaku. Jika aktivitas mTOR tidak seimbang atau berlebih maka akan terganggu beberapa pensinyalan di otak termasuk LTP/LTD di hipokampus (Weston, Chen, and Swann, 2012). Hiperaktivitas dari mTORC1 dapat mengakibatkan hipomielinasi, efek toksik non-fisiologis, stress RE (retikulum endoplasmik) dan menghambat respon protein. Sebaliknya hipoaktivitas mTORC2 berdampak fosforilasi rendah AKT yang selanjutnya menjadi hipomielinasi yang terjadi pada oligodendrosit untuk percepatan

transmisi potensial aksi (Figlia, Gerber, and Suter, 2018). Selain itu, ada sedikit data yang menyatakan bahwa efek pensinyalan mTOR pada neuron glutamatergik, mengatur pelepasan neurotransmitter, neurotransmisi dan pertumbuhan GABAergik (Weston, Chen, and Swann, 2012).

Pada skizofrenia ditemukan adanya penurunan mielinasi dan oligodendrosit yang berperan dalam konektivitas otak yang tidak adekuat. Perubahan oligodendrosit rentan terhadap disfungsi metabolisme, kerusakan oksidatif dan cedera otak. Selama masa perkembangan, dinamik dan perubahan *gray* atau *white matter* berperan penting untuk terbentuknya fungsi dan konektivitas otak yang adekuat (Caroline *et al.*, 2020). Oligodendrogenesis dan mielinasi membutuhkan aktivasi dari beberapa jalur pensinyalan seperti faktor transkripsi, *noncoding* RNA yang bertindak pada regulasi dari diferensiasi oligodendrosit. Selanjutnya proses tersebut dipengaruhi oleh interaksi astrosit, mikroglia dan neuron. Terkait peran sel glia dalam interaksi tersebut, astrosit menyediakan prekursor kolesterol dan nutrisi untuk sintesis selubung mielin. Mikroglia mengatur oligodendrogenesis dengan melepaskan faktor pertumbuhan (IGF, HGF, PDGF) dan faktor neurotropin (BDNF dan NGF) untuk mielinasi. Beberapa jalur yang meregulasi oligodendrosit dan mielin adalah PI3K/AKT/mTOR. Sehingga target yang menjanjikan untuk terapeutik terkait dengan perbaikan mielinasi (Norrmen and Suter, 2013).

d. Gejala Klinis

Secara umum, karakteristik gejala skizofrenia digolongkan menjadi tiga yaitu gejala positif, gejala negatif dan kognitif. Gejala positif adalah tanda yang biasanya pada orang kebanyakan tidak ada, namun pada pasien skizofrenia justru muncul (Sadock, Sadock, and Ruiz, 2017), dan distorsi fungsi normal secara spesifik pada pikiran, emosional dan perilaku. Yang termasuk dalam gejala positif antara lain berupa waham, halusinasi, ketidakteraturan pembicaraan, dan perubahan perilaku atau perilaku aneh (Liberman, Stroup, and Perkins, 2012).

Gejala negatif adalah menurunnya atau tidak adanya perilaku tertentu, seperti perasaan yang datar, tidak adanya perasaan yang bahagia dan gembira, menarik diri, ketiadaan pembicaraan yang berisi, mengalami gangguan sosial, serta kurangnya motivasi untuk beraktivitas (Sadock, Sadock, and Ruiz, 2017). Gejala kognitif penting untuk

dikenali karena memiliki hubungan kuat terhadap fungsi kehidupan sehari-hari dan lebih kuat dari gejala negatif. Fungsi kognitif merupakan konsep yang kompleks yang melibatkan aspek atensi, visual, memori, bahasa, persepsi dan visuospasial (Stahl, 2013), pembelajaran verbal dan visual, pemecahan masalah, keterlambatan proses dalam tugas sehari-hari (Lieberman, Stroup, and Perkins, 2012).

e. Penatalaksanaan Skizofrenia

1) Psikofarmaka

a) Antipsikotik

Antipsikotik telah menjadi dasar pengobatan biologis skizofrenia selama kurang lebih 60 tahun. Antipsikotik generasi pertama diklasifikasikan menurut afinitas potensi tinggi pada reseptor D2 (Dopamin) tetapi menyebabkan efek samping sindrom ekstrapiramidal yang lebih sering dibandingkan dengan antipsikotik generasi kedua (Hasan *et al.*, 2017). Antipsikotik dapat dibagi dalam dua kelompok utama yaitu antipsikotik konvensional yang disebut juga dengan antipsikotik generasi pertama memiliki sifat murni antagonis dopamin, dan antipsikotik atipikal atau disebut juga dengan antipsikotik generasi kedua memiliki sifat antagonis dopamin serotonin (Stahl, 2013). Yang termasuk antipsikotik generasi pertama yaitu chlorpromazin, haloperidol, trifluoperazine yang hanya bekerja pada reseptor dopamin. Sedangkan risperidon, clozapin, olanzapin, quetiapin, ziprasidon, aripiprazole, paliperidone, asenapin bekerja pada reseptor dopamin dan serotonin (Lieberman, Stroup, and Perkins, 2012).

b) Antidepresan

Pemberian agen antidepresan pada skizofrenia tidak jarang terjadi. Tingkat persepsian antidepresan dilaporkan sangat bervariasi di beberapa negara untuk memperbaiki gejala depresif pada skizofrenia maupun gejala negatif seperti golongan trisiklik, antagonis serotonin dan *serotonine reuptake inhibitor*. Studi meta-analisis mendukung keefektifan antidepresan dalam mengobati skizofrenia

sebagai terapi tambahan untuk antipsikotik secara moderat mengatasi gejala negatif pada pasien skizofrenia kronis (Mao and Zhang, 2015).

Telah terbukti bahwa penggunaan trisiklik bersamaan dengan antipsikotik dapat menyebabkan peningkatan kadar kedua obat tersebut dalam darah karena penghambatan enzim oksidatif mikrosomal hepatic. Interaksi farmakokinetik meningkatkan kadar antidepresan dalam darah hingga 70%, sementara konsentrasi antipsikotik meningkat hingga 50%. Pada golongan *Serotonin Selective Reuptake Inhibitor* (SSRI) menghambat sistem sitokrom P-450 jika diberikan bersamaan dengan haloperidol dan clozapin (Mao and Zhang, 2015).

Sebuah meta-analisis yang mencakup 11 uji coba terkontrol acak yang diberikan tambahan antidepresan didapatkan keuntungan kecil. Penelitian meta-analisis kolaborasi *Cochrane* lainnya didapatkan perbaikan klinis yang signifikan pada gejala negatif yang mendapatkan antidepresan bersamaan antipsikotik dibandingkan dengan plasebo. Namun jika diberikan bersamaan clozapin akan meningkatkan kadar clozapin yang berpotensi toksik (Lieberman, Stroup, and Perkins, 2012). Studi meta-regresi terbaru bahwa SSRI menunjukkan perbaikan pada gejala negatif, namun tidak pada mirtazapin. Selain itu juga ditemukan bahwa kombinasi tersebut terkait dengan risiko bunuh diri yang lebih rendah dibanding dengan monoterapi antipsikotik pada skizofrenia (Baandrup, 2020).

Sebuah *clinical trial* dengan jumlah 365 pasien yang diberikan terapi tambahan antidepresan (citalopram, sertralin, mirtazapine, venlafaxine, amitriptilin, fluvoxamin, paroxetin) selama 4 minggu didapatkan perubahan yang signifikan pada skor total *The Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS), subskor gejala negatif, skor *Hamilton Depression Scale* (HAM-D), *Global Assessment of Functioning* (GAF), *Social and Occupational Functioning Assessment Scale* (SOFAS) juga durasi rawat inap (Schennach *et al.*, 2017).

c)

Mood Stabilizer

Antidepresan dan *mood stabilizer* digunakan untuk memperbaiki gejala depresif, gejala negatif dan agresif pada skizofrenia. Sebuah penelitian oleh Olfson

commit to user

et al. melaporkan bahwa terdapat perbaikan gejala negatif pada skizofrenia yang diberikan antidepresan maupun *moodstabilizer* bersamaan dengan antipsikotik (Puranen, 2020). Data dari berbagai studi menunjukkan pasien yang menerima asam valproat dan antipsikotik memiliki respon klinis yang lebih baik, dibandingkan antipsikotik dan plasebo. Valproat juga diindikasikan untuk mengendalikan kegembiraan berlebihan dan agresi (Y. Wang *et al.*, 2016). Beberapa studi lain menunjukkan kombinasi antipsikotik dan litium lebih efektif dibandingkan antipsikotik saja pada pasien skizofrenia, karena dapat memodulasi kerja dari glutamatergik namun masih belum banyak penelitiannya (Zink and Correll, 2015).

d)

Antiinflamasi

Berdasarkan hipotesis peran inflamasi pada patofisiologi skizofrenia, telah banyak diteliti agen antiinflamasi sebagai terapi tambahan untuk memperbaiki gejala skizofrenia. Penelitian meta-analisis dari *Randomized Controlled Trials* (RCT) yang dilakukan oleh Cho *et al.* (2019), terdapat perbaikan yang signifikan pada gejala negatif, kognitif dan skor PANSS dengan penggunaan *celecoxib* selama 5 minggu dibandingkan dengan antipsikotik saja, namun pada pemberian selama 8 minggu tidak didapatkan perbedaan antar kedua kelompok (Cho *et al.*, 2019). Studi meta-analisis lainnya juga menunjukkan adanya perbaikan pada total skor PANSS pada pemberian aspirin 500 mg per hari, dan *N-Acetylcysteine* (NAC) 2 gram per hari signifikan dalam memperbaiki gejala negatif (Hong and Bang, 2020).

e)

Antioksidan

Selain antiinflamasi, beberapa antioksidan juga telah banyak diteliti untuk pengobatan skizofrenia termasuk diantaranya NAC, vitamin C, vitamin E, Vitamin D, dan Omega-3 *Polyunsaturated Fatty Acids* (PUFAs) sebagai terapi tambahan skizofrenia. Sebuah *systematic review* dari 22 studi RCT antioksidan menunjukkan perbaikan yang signifikan terhadap psikopatologi selama 4-8 minggu pemberian, meskipun bukti itu dianggap berkualitas rendah (Pvs *et al.*, 2016).

2) Non-psikofarmaka

a)

Electroconvulsive Therapy (ECT)

commit to user

ECT tetap merupakan pengobatan yang penting, namun kurang dimanfaatkan untuk skizofrenia. Selanjutnya, studi jangka panjang diperlukan untuk mengoptimalkan parameter pengobatan ECT, untuk menguji pengaruh ECT pemeliharaan dan untuk menyelidiki *neuroimaging* / biomarker untuk memahami mekanisme kerja dan mengidentifikasi prediktor respon potensial untuk ECT (Sanghani *et al.*, 2018). Selain itu, Pedoman *Royal College of Psychiatrists* (2013) lebih lanjut merekomendasikan penggunaan ECT sebagai pilihan untuk skizofrenia yang resistan terhadap terapi dan juga resisten terhadap clozapin. Berdasarkan Pedoman *Indian Psychiatric Society* merekomendasikan penggunaan ECT selain pada kondisi diatas juga pada kondisi yang membutuhkan penurunan gejala dengan cepat, agitasi, menolak untuk makan (Grover *et al.*, 2018).

b) Terapi Keterampilan Sosial

Terapi keterampilan sosial menggunakan terapi perilaku dan teknik mengajar individu untuk menyampaikan emosi dan permintaan mereka. Program keterampilan sosial dapat meningkatkan keterampilan umum (kontak mata, komunikasi, gerak tubuh) dan keterampilan mengelola emosi negatif, memberikan umpan balik positif, meningkatkan kinerja sosial dan mengurangi kesulitan yang dialami. Dibandingkan dengan perawatan standar, terapi keterampilan sosial dapat meningkatkan keterampilan sosial pasien dan mengurangi tingkat kekambuhan, namun saat ini bukti masih terbatas. (Almerie *et al.*, 2015).

c) Terapi Keluarga

Terapi keluarga berbasis bukti diantaranya adalah psikoedukasi, penurunan stres, proses emosional, penilaian kembali fungsi kognitif, dan pemecahan masalah terstruktur. Intervensi terdiri dari kombinasi strategi psikoterapi untuk bekerja dengan keluarga pasien, bertujuan untuk mengembangkan hubungan kolaboratif antara keluarga dan klinisi untuk membantu pasien. Lebih dari 50 studi terkontrol untuk menguji keefektifan intervensi terapi keluarga dan ditemukan bahwa berdampak positif, dengan penurunan relaps yang signifikan, serta peningkatan fungsi sosial. (Caqueo-Úrizar *et al.*, 2015).

f. Instrumen PANSS

Agar dapat digunakan pada pasien skizofrenia Indonesia telah dilakukan uji

reliabilitas, validitas, sensitivitas oleh A. Kusumawardhani dan tim dari FK-UI pada tahun 1994. Reliabilitas internal diuji dengan rumus koefisien alfa dari *Cronbach* terhadap 140 pasien skizofrenia. Untuk gejala positif didapat alfa 0,725, untuk gejala negatif 0,838, untuk gejala psikopatologi umum 0,684. reliabilitas interater oleh tiga orang psikiater untuk masing-masing skala adalah sebagai berikut: 0,923 untuk gejala positif, 0,921 untuk gejala negatif, 0,912 untuk indeks komposit dan 0,838 untuk gejala psikopatologi umum. Reliabilitas *test-retest* juga dilakukan, dengan hasil 0,604 untuk gejala positif, 0,802 untuk gejala negatif, 0,884 untuk indeks komposit dan 0,565 untuk gejala psikopatologi umum. Hasil terjemahan PANSS ke dalam bahasa Indonesia sesuai dengan PANSS asli dalam bahasa Inggris (Kusumawardhani, 1994).

Skor PANSS masing-masing item dinilai sebagai berikut; 1 (tidak ada); 2 (minimal); 3 (ringan), 4 (sedang); 5 (agak berat); 6 (berat); 7 (sangat berat). Untuk semua skor masing-masing item dijumlahkan dengan hasil ± 61 (sakit ringan), ± 78 (sakit sedang), ± 96 (terlihat nyata sakit), ± 118 (sakit berat), ± 147 (sakit sangat berat). Presentase perubahan total skor PANSS yang mengindikasikan adanya beberapa perbaikan klinis yaitu perbaikan minimal (penurunan skor $\pm 19\%$ -28%), banyak perbaikan (penurunan skor $\pm 40\%$ -53%) dan sangat banyak perbaikan (penurunan skor $\pm 53\%$ - 71%). Selain itu penilaian perbaikan klinis atau keberhasilan terapi dapat dilihat dari penurunan kriteria sakit dari skor total PANSS (Nurmiati, 2008). Berdasarkan penelitian sebelumnya juga didapatkan hasil klinis yang lebih baik didefinisikan sebagai total skor PANSS dibawah 70 maka dikatakan perbaikan yang signifikan. Skor 70 tersebut dikatakan sebagai *gold standard* dalam studi menilai remisi gejala (Nan Li *et al.*, 2018). Presentase perubahan skor PANSS gejala negatif yang mengindikasikan adanya beberapa perbaikan klinis yaitu perbaikan sedikit (-27%), perbaikan banyak (-49%) dan perbaikan sangat banyak (-100%) (Stefan Leucht *et al.*, 2019). Waktu yang dibutuhkan untuk wawancara sekitar 30-40 menit. Fase awal yaitu 10-15 menit, tidak terstruktur, nondirektif, membina rapport, riwayat penyakit, onset. Fase kedua yaitu 10-15 menit, semi terstruktur, terarah tanpa provokatif, tanpa penyelidikan spesifik, sudah dapat terungkap tentang halusinasi, kecurigaan, tilikan dan rasa bersalah. Fase ketiga yaitu 5-10 menit, terstruktur, pertanyaan spesifik tentang suasana hati, ansietas, orientasi, pemikiran abstrak. Fase keempat meliputi 5-10 menit, direktif, menegaskan

informasi, observasi respon di bawah stres (Nurmiati, 2008).

2. Sertralin

a. Farmakokinetik dan Farmakodinamik

Sertralin merupakan golongan *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor* (SSRI) dengan inhibisi transporter dopamin (DAT), serotonin (SERT) dan ikatan reseptor sigma-1. Aksi dari inhibisi DAT dikatakan lemah jika dibanding dengan inhibisi transporter serotonin (Stahl, 2013). Sertralin dimetabolisme oleh enzim sitokrom P450 (Palareti *et al.*, 2016). Sertralin memiliki waktu paruh 22-36 jam sedangkan metabolisnya *N-desmethylsertraline* 62-104 jam. Dalam bentuk oral, sertralin diabsorpsi secara lambat di traktus gastrointestinal. Saat diberikan bersamaan dengan makanan maka terjadi peningkatan mencapai puncak plasma 25% dan menurunkan waktu paruh (7,9-5,4 jam). Sertralin memiliki klirens sedang – tinggi dan 95%-98% terikat protein dalam plasma dan memiliki waktu paruh terminal yang panjang karena distribusi yang luas ke jaringan tubuh. Usia, jenis kelamin, polimorfisme CYP2C19, fungsi hati mempengaruhi farmakokinetik sertralin (Alhadab and Brundage, 2020).

Selain efeknya terhadap SERT dan sedikit DAT, sertralin juga memiliki reseptor sigma-1. Reseptor sigma-1 merupakan asam amino dengan dua transmembran protein yang berlokasi di mitokondria terkait retikulum endoplasmik (RE) dan membran plasma dengan fungsi mengatur keseimbangan kalsium seluler dan mengurangi oksidatif. Beberapa peran reseptor sigma-1 antara lain memediasi langsung maupun tidak langsung saluran ion, GPCR dan pensinyalan pertumbuhan sel. Reseptor sigma-1 tersebut dapat berinteraksi dengan reseptor inositol trifosfat (IP3), *voltage-gated potassium*, natrium dan saluran kalsium yang diaktifkan oleh klorida, *G-protein coupled receptor* dan juga reseptor NMDA (Chu and Ruoho, 2016). Selain untuk berbagai gangguan psikiatri, sertralin juga diduga berpotensi sebagai antifungal dan anticancer namun belum dapat dipahami dengan jelas. Sertralin jarang mengalami efek samping sindroma serotonin hingga overdosis 8000 mg per hari (Alhadab and Brundage, 2020).

b. Interaksi Obat

Melalui inhibitor CYP2D6 dapat mengganggu metabolisme kodein dan meningkatkan kadar plasma dari beta bloker dan atomoksetin, juga meningkatkan konsentrasi tioridazin dan menyebabkan aritmia jantung. Melalui inhibitor CYP3A4

dapat meningkatkan kadar alprazolam, buspiron, trizolam, dan juga dapat meningkatkan konsentrasi dari simvastatin dan artovastatin (Stahl, 2017).

Beberapa interaksi obat yang terjadi pada sertralin, yaitu saat diberikan bersamaan tramadol, dapat meningkatkan kejang, jika diberikan bersamaan antidepresan trisiklik dapat meningkatkan efek dari antidepresan tersebut. Sebaiknya tidak diberikan bersamaan dengan antidepresan golongan MAOI. Sertralin jarang menyebabkan kelemahan, hiperrefleksia dan inkoordinasi jika diberikan dengan sumatriptan. Bisa menyebabkan perdarahan jika diberikan bersamaan dengan warfarin dan NSAID. Sertralin sebaiknya tidak diberikan pada pasien gangguan ginjal namun gangguan hepatic masih bisa diberikan dosis rendah. Sertralin aman diberikan pada pasien MCI dan angina, sedangkan pada lansia diberikan dosis rendah. Sertralin diekskresikan dalam ASI. Namun sertralin efektif untuk pengobatan depresi postpartum dan banyak pasien yang melanjutkan pengobatan (Stahl, 2017).

Sertralin jika diberikan bersama litium dapat menurunkan klirens litium, menyebabkan tremor, dan ada kemungkinan peningkatan konsentrasi serotonin dan menyebabkan sindroma serotonin. Interaksi sertralin dengan antipsikotik, menurunkan konsentrasi plasma clozapin melalui CYP1A2 dengan dosis 300 mg setelah pemberian 30 hari sertralin. Namun studi lain menunjukkan tidak ada perubahan signifikan pada konsentrasi clozapin. Konsentrasi plasma haloperidol akan meningkat dengan pemberian sertralin 50 mg per hari setelah 2 minggu. Pada metadon, meningkatkan konsentrasi plasma sekitar 26% dibandingkan plasebo. Interaksi dengan zolpidem dapat menyebabkan perubahan kadar dan waktu puncak mencapai plasma pada dosis 50 mg per hari. Sedangkan pemberian eritromisin dapat menghambat efek sertralin (Palareti *et al.*, 2016).

c. Efek Samping

Belum ada studi terhadap kehamilan namun tidak direkomendasikan pemberian pada trimester pertama. Efek samping sertralin berupa gangguan traktus gastrointestinal, diare. Jika terjadi efek samping disfungsi seksual maka dapat diberikan tambahan bupropion, sildenafil, vardenafil atau mengganti dengan antidepresan selain SSRI (Stahl, 2017). Efek samping disfungsi seksual sertralin lebih rendah dibandingkan fluoksetin dan citalopram (Ranjbar, Herizchi, and Bagheri, 2015).

Sertralin dapat meningkatkan konsentrasi serotonin di otak dan bagian tubuh lain sehingga memunculkan efek samping insomnia namun sebagian pasien menjadi sedasi, diare, rasa tidak nyaman diperut. Peningkatan serotonin juga dapat menurunkan pelepasan dopamin yang berkontribusi pada afek, perlambatan kognitif dan apatis pada beberapa pasien. Efek samping lainnya berupa agitasi, cemas, disfungsi seksual, penurunan nafsu makan, konstipasi, mulut kering, tremor, nyeri kepala. Efek samping yang jarang terjadi berupa memar, perdarahan, hiponatremi, hipotensi, SIADH, kejang, ide bunuh diri dan peningkatan berat badan (Stahl, 2017)

d. Peran Sertralin terhadap Gejala Skizofrenia

Inhibisi DAT yang kecil mungkin cukup untuk memperbaiki energi, motivasi dan konsentrasi terutama jika dikombinasikan dengan inhibitor SERT. Aksi dari sigma-1 pada sertralin belum dapat dimengerti secara pasti, namun berkaitan dengan efek ansiolitik dan antipsikotik (Stahl, 2013). Di SSP, reseptor sigma-1 paling banyak diekspresikan di hipokampus, korteks frontal dan hipotalamus terutama dalam membran retikulum endoplasmik intrasel yang melibatkan regulasi dari konsentrasi kalsium mitokondria dan menurunkan stres retikulum endoplasmik. Reseptor sigma-1 diduga berperan penting pada beberapa masalah kejiwaan. Agonist reseptor sigma-1 seperti SA4503 dan UMB23 meningkatkan neuroplastisitas dan dapat meningkatkan faktor pertumbuhan neuron. Namun ada penelitian yang menemukan bahwa sigma-1 pada sertralin bersifat inhibisi faktor pertumbuhan neuron tetapi mekanismenya masih belum diketahui dengan jelas, berbeda dengan sigma-1 pada fluvoksamin yang dapat meningkatkan faktor pertumbuhan neuron. Pada penelitian lainnya didapatkan pemberian sertralin bersamaan dengan antipsikotik efektif dalam perbaikan gejala positif dan negatif skizofrenia (Matsushima *et al.*, 2019).

Pemberian sertralin pada skizofrenia direkomendasikan dengan dosis 50-100 mg per hari selama 4-6 minggu dan dapat dilanjutkan hingga 6-12 bulan jika obat merespon baik dengan menggunakan instrumen penilaian PANSS, BPRS dan SANS. Berdasarkan beberapa studi RCT sebelumnya yang meneliti berbagai antidepresan dengan antipsikotik untuk menilai gejala positif, negatif maupun kognitif dikarenakan efek pada reseptor baik 5HT₂ dan 5HT_{1A} terlibat dalam patofisiologi skizofrenia. Namun pada antidepresan sertralin tidak banyak diteliti dikarenakan target reseptor 5HT tidak spesifik (Omranifard

et al., 2012).

Efek sinergis SSRI dan antipsikotik melalui modulasi reseptor GABA_A dan regulasi sistem tersebut dapat memperbaiki gejala negatif pada skizofrenia. Studi meta-analisis dari RCT kualitas sedang – tinggi pada skizofrenia kronis, SSRI lebih superior dibandingkan plasebo untuk perbaikan gejala negatif, baik primer maupun sekunder (Correll and Schooler, 2020). Efek antidepresan pada plastisitas secara morfologi pada 5HT dan NA namun tidak pada akson DA. Antidepresan dapat memperbaiki fungsi sirkuit neuron dan memperbaiki aktivitas glutamat dan GABA yang berperan dalam semua perilaku, kognisi dan emosi (Lu, 2012).

Studi *open label* 4 minggu pada skizofrenia yang mendapatkan risperidon 4-6 mg per hari dan sertraline 50-100 mg per hari tidak signifikan mempengaruhi konsentrasi plasma risperidon namun pada studi 8 minggu didapatkan peningkatan konsentrasi plasma risperidon dari 36% menjadi 52% (Huddart *et al.*, 2020). Efek antidepresan sertraline melalui aktivasi jalur *Cyclic Adenosine 3,5-Monophosphate* (cAMP) yang meregulasi protein kinase yang selanjutnya mengaktifkan protein *cAMP Response Element-Binding* (CREB) dan dapat menginduksi peningkatan neurotropin yang selanjutnya akan menurunkan perubahan pada hipokampus yang berkaitan dengan paparan stres. Dibandingkan SSRI lainnya, sertraline yang paling memiliki efek pada transporter dopamin (MacQueen, Born, and Steiner, 2015). Berdasarkan studi farmakogenomik, pasien dengan homozigot untuk 5HTTLPR alel panjang dalam SLCSA4 menunjukkan respon yang baik terhadap sertraline dibandingkan dengan yang alel pendek (Huddart *et al.*, 2020).

Dopamine transporter (DAT) merupakan protein transmembran yang meregulasi beberapa kondisi yaitu gerakan, *reward*, adiksi. DAT memfasilitasi ambilan kembali dopamin dari cairan ekstrasel kembali ke neuron dan memodulasi eksitabilitas neuron dopaminergik yang berperan dalam keseimbangan dopamin di otak. Reseptor sigma-1 merupakan protein pendamping retikulum endoplasmik (RE) yang banyak diekspresikan di *midbrain* dan striatum. Reseptor sigma memiliki 2 isoform yaitu sigma-1 dan sigma-2 namun sigma-1 yang paling banyak diteliti. Struktur RE ini memfasilitasi hubungan langsung antara RE dan membran plasma untuk pensinyalan kalsium dan protein meski mekanismenya belum sepenuhnya dimengerti. Reseptor sigma-1 terbukti berinteraksi dan

memodulasi aktivitas berbagai protein membran, termasuk interaksi terhadap DAT (Jia *et al.*, 2018).

Selain itu, reseptor sigma-1 meregulasi sejumlah sistem neurotransmitter yaitu glutamatergik, serotonergik, dopaminergik, noradrenergik dan kolinergik, serta berperan penting dalam sinaptogenesis dan mielinisasi pada otak seperti yang terlibat dalam patofisiologi depresi dan skizofrenia. SSRI yang memiliki reseptor sigma-1 tinggi adalah fluvoksamin, sertralin. Dalam studi yang membandingkan efek reseptor sigma-1 pada fluvoksamin dan sertralin, ditemukan fluvoksamin lebih kuat dibandingkan sertralin dalam memperbaiki pertumbuhan neuron yang diinduksi oleh NGF. Namun sertralin masih lebih kuat dibandingkan dengan fluoksetin, paroksetin dan citalopram tetapi perbedaan tersebut belum sepenuhnya dimengerti (Matsushima *et al.*, 2019).

Reseptor sigma-1 sangat banyak di ekspresikan di sistem saraf pusat dan menstimulasi neuroproteksi melalui peningkatan translasi BDNF serta meningkatkan fungsi reseptor NMDA dan bermanfaat untuk skizofrenia yang mengalami hipofungsi reseptor NMDA. Penelitian oleh Kimura *et al.* melaporkan interaksi antara reseptor sigma-1 dan *Topomyosin Receptor Kinase B* (TrkB) dapat mempertahankan kelangsungan hidup neuron (Kim, 2017). Reseptor sigma-1 diduga dapat memperbaiki autofagi dan mendukung survival sel dengan menjaga sinyal kalsium dari RE ke nukleus dan mengurangi radikal bebas dengan memodulasi aktivitas faktor transkripsi (Christ *et al.*, 2019).

Studi yang meneliti konsentrasi plasma risperidon yang mendapatkan sertralin terlihat sedikit perubahan pada minggu ke 4 dengan dosis 50 mg per hari, namun dengan dosis sertralin 100 mg per hari konsentrasi plasma risperidon naik dengan signifikan sehingga pemberian risperidon dengan 50 mg sertralin dapat ditoleransi dengan baik, tidak ditemukan adanya gejala toksisitas risperidon, *Extrapyramidal Syndrome* (EPS) maupun sindroma serotonin pada peserta studi. Terdapat beberapa pasien yang mengalami mual dan pusing pada awal mendapatkan sertralin (Spina *et al.*, 2014). Penelitian oleh Lin *et al.* (2010) pada pasien non-psikiatri menunjukkan adanya penurunan ekspresi tumor yang dikendalikan oleh translasi protein yang dapat menghambat aktivitas mTOR (pada dosis yang tinggi). Peneliti mengatakan bahwa penghambatan sintesis protein oleh sertralin dapat membatasi kemungkinan pemicu

proapoptosis (Lin *et al.*, 2010).

3. Litium

a. Farmakokinetik dan Farmakodinamik

Litium merupakan agen *mood stabilizer* yang sering digunakan pada pasien bipolar, depresi unipolar juga terapi tambahan pada skizofrenia. Litium tidak dimetabolisme atau terikat protein dalam darah karena merupakan suatu elemen. Setelah pemberian secara oral, diabsorpsi cepat dalam sistem gastrointestinal dan dieliminasi sebagian besar melalui ginjal tergantung pada kadar serum. Kadar terapeutik litium dalam darah 0,8 mEq/L, konsentrasi litium dalam otak $\pm 0,4$ mEq/L. Makanan tidak merubah absorpsi litium dan sebagian besar pasien memilih setelah makan untuk mengurangi iritasi gastrointestinal. Dengan dosis standar, mencapai kadar puncak 1-3 jam, absorpsi komplet setelah 6-8 jam (Bauer and Gitlin, 2016). Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi farmakokinetik litium seperti fungsi renal, ritme sirkadian, usia, gangguan kardiovaskular, kehamilan serta menyusui. Kondisi-kondisi tersebut dapat mengganggu klirens litium (Couffignal *et al.*, 2017).

Litium memiliki beberapa efek farmakologi pada sejumlah jalur pensinyalan dan memodifikasi sistem *second messenger* intraseluler dari reseptor neurotransmitter metabotropik melalui inhibisi enzim *Inositol monophosphatase* (IMPase), jalur pensinyalan *Phosphoinositide* (PI) dan GSK-3 β , enzim tersebut membutuhkan Magnesium untuk aktivitasnya. Litium menginhibisi enzim-enzim tersebut dengan menghambat kofaktor magnesium, regulasi inti pada jalur transduksi sinyal. Litium secara langsung menginhibisi GSK-3 β dengan mengikat magnesium sehingga mengganggu fungsi katalisasi GSK-3 β . Litium secara tidak langsung menginhibisi GSK-3 β dengan meningkatkan fosforilasi serin melalui aktivasi atau fosforilasi *Phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K) dari jalur AKT (Bauer and Gitlin, 2016).

Dikarenakan litium memiliki *range terapeutik* yang sempit, pemberian dosis yang direkomendasikan mulai dari yang terendah yang dinaikkan perlahan. Sangat penting untuk menjaga stabilitas konsentrasi plasma (titrasi perlahan). Dosis litium bisa dimulai dari 300-900 mg per hari, dapat diberikan 1 atau 2 kali dalam sehari tergantung usia dan klirens kreatinin. Konsentrasi plasma litium biasanya tercapai setelah hari ke 5-7 pemakaian rutin. Kadar serum litium untuk pemeliharaan antara 0,6 – 0,8 mEq/L. Kadar hingga 1,2 mEq/L terkadang dibutuhkan untuk kondisi manik akut namun kadar dibawah

0,5 mEq/L tidak efektif untuk terapeutik (Methaneethorn, 2019).

Beberapa studi menunjukkan bahwa litium memiliki efek antiinflamasi yang kuat melalui supresi aktivitas mikroglia dan menghambat overekspresi sitokin proinflamasi dan kemokin, namun mekanisme detail antiinflamasi pada litium belum diketahui secara jelas (Dong *et al.*, 2014), diduga melalui inhibisi LPS yang menginduksi TLR4 dan mikroglia dengan mengaktivasi jalur PI3K/AKT (N. Li *et al.*, 2016).

b. Interaksi Obat

Tabel 1. Interaksi obat litium

Obat	Efek
Analgesik NSAID; diklofenak, ibuprofen, aspirin	Penurunan ekspresi litium, peningkatan risiko toksik; parasetamol lebih aman
Antagonis angiotensin II (losartan, enalapril)	Menurunkan ekskresi, meningkatkan konsentrasi plasma, dapat meningkatkan toksik, dibutuhkan monitor rutin
Amiodaron	Risiko aritmia ventikular, hindari pemakaian bersamaan
Diuretik (tiazid, loop diuretics)	Menurunkan ekskresi, meningkatkan konsentrasi plasma, loop diuretik lebih aman dari tiazid
Metildopa	Neurotoksik dapat terjadi tanpa peningkatan konsentrasi litium, hindari pemakaian bersamaan
Trisiklik, SSRI dan venlafaxine	Peningkatan efek serotonergik dan peningkatan toksik
Antipsikotik	Peningkatan efek samping ekstrapiramidal, monitor prolong QTc
Carbamazepin, fenitoin, topiramate	Neurotoksik dapat terjadi tanpa peningkatan konsentrasi litium, hindari pemakaian bersamaan
Antasida	Peningkatan ekskresi, menurunkan konsentrasi plasma
Calcium channel blocker	Neurotoksik dapat terjadi dengan diltiazem atau verapamil
Muscle relaxant	Litium meningkatkan efek dari muscle relaxant
Parasimpatomimetik	Litium bersifat antagonis terhadap efek neostigmin dan piridostigmin
Teofilin	Meningkatkan ekskresi litium, menurunkan plasma litium, depresi dan manik akan relaps jika tidak meningkatkan dosis litium, monitor dosis litium saat teofilin dihentikan
Asetazolamid	Menurunkan ekskresi litium
Metronidazol	Meningkatkan risiko toksisitas

(Bauer and Gitlin, 2016).

c. Efek samping

Efek samping pemberian jangka pendek litium antara lain nausea, haus, poliuria,

tremor dan *fatigue*. Sedangkan efek samping pemberian jangka panjang yaitu efek kognitif, kenaikan berat badan, haus dan tremor (Methaneethorn, 2019). Menurut Haussman *et al.* (2015), efek samping litium terbagi dua kelompok yaitu efek samping akut pada gastrointestinal berupa muntah, diare; pada kardiovaskular berupa perubahan EKG, aritmia, prolonged QTc, bradikardi; dan pada neurologi berupa *syndrome of irreversible lithium affectuated neurotoxicity*. Sedangkan untuk efek samping kronis pada neurologi berupa kelesuan, ataksia, bingung, agitasi, tremor; pada renal berupa nefrogenik diabetes insipidus (Haussman *et al.*, 2015). Selain itu ada juga yang membagi intoksikasi litium menjadi ringan, sedang dan berat. Intoksikasi ringan berupa apati, letargi, lemah, keseimbangan tidak stabil, muntah, penurunan konsentrasi, tremor dan diare. Intoksikasi sedang berupa peningkatan letargi, bingung, mengantuk, ataksia, muntah, cadel, dan otot berkedut. Intoksikasi berat berupa somnolen, bingung, kehilangan keseimbangan yang berat, inkontinensia urin dan koma (Bauer and Gitlin, 2016).

d. Peran Litium terhadap Gejala Skizofrenia

Awal mula pemberian litium pada skizofrenia pada tahun 1967 oleh Gjessig pada pasien katatonia yang terjadi perbaikan yang signifikan. Kemudian oleh Prakash (1985), meneliti litium pada skizofrenia paranoid terjadi perbaikan yang signifikan namun terjadi relaps setelah dihentikan. Penelitian RCT monoterapi litium oleh Alexandre dkk (1979), 8 dari 13 pasien mengalami perbaikan, sama halnya dengan penelitian RCT oleh Schexnander dari 66 pasien skizofrenia paling baik berespon diberikan bersamaan dengan risperidon setelah pemberian 10-14 hari litium. Namun penelitian oleh Delva dkk (1996) tidak menunjukkan perbaikan yang signifikan pada skizofrenia. Dari beberapa penelitian terdahulu disimpulkan bahwa pemberian litium monoterapi tidak superior namun jika diberikan bersamaan antipsikotik memiliki hasil yang signifikan tetapi hasil beberapa studi inkonsisten (Michael Bauer, Grof, and Muller-Oerlinghausen, 2011).

Setelah pemberian oral, litium didistribusi secara luas di SSP dan berinteraksi dengan sejumlah neurotransmitter. Litium dapat meningkatkan neurotransmisi serotonergik melalui beberapa mekanisme yaitu meningkatkan sintesis serotonin, meningkatkan ambilan triptofan dan meningkatkan pelepasan serotonin. Pada dopaminergik, litium menghambat peningkatan aktivitas dopaminergik (Micheal Bauer and Gitlin, 2016), memperbaiki neurotransmisi presinaptik dan postsinaptik, GPCR dopamin menstimulasi

mekanisme transduksi sinyal seluler yang akan memulai serangkaian proses yang memodulasi neurotransmisi dopamin (Lewitzka *et al.* 2015).

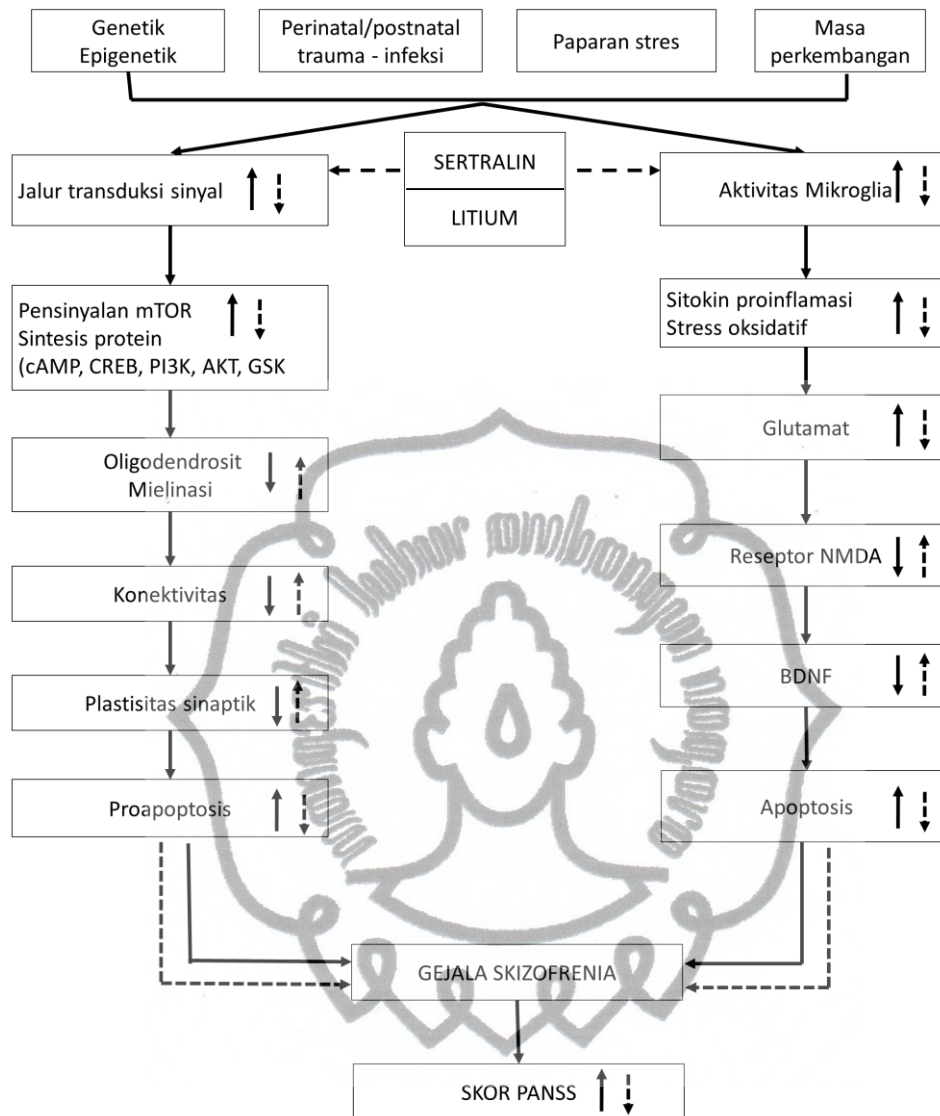
Litium diketahui beraksi pada jalur glutamatergik, secara spesifik bersaing dengan magnesium pada sisi reseptor NMDA dan menyebabkan stimulasi akut yang selanjutnya meningkatkan ketersediaan glutamat di neuron postsinap. Pemberian litium jangka panjang dapat membantu *downregulate* reseptor NMDA dan meningkatkan *reuptake* glutamat. Pada GABAergik, litium memodifikasi neurotransmisi GABA, secara spesifik meningkatkan kadar GABA di plasma dan cairan serebrospinal sehingga terjadi pelepasan protein neuroprotektif dan peningkatan GABA dikarenakan litium dapat menurunkan kadar glutamat (Malhi, Masson, and Bellivier, 2017).

Efek litium pada homeostasis neuronal melibatkan aktivitas respon neurotropin, modulasi stress oksidatif dan sinyal inflamasi serta meningkatkan fungsi mitokondria yang berkaitan dengan efek neuroprotektif. Selanjutnya, litium dapat meningkatkan kelangsungan hidup sel melalui peningkatan ekspresi protein anti-apoptosis dan menghambat ekspresi protein pro-apoptosis serta menstimulasi ekspresi dan pelepasan BDNF. Mekanisme neuroprotektif lainnya dimediasi oleh modulasi terhadap reseptor NMDA yang memediasi influks kalsium dan kematian neuron (Micheal Bauer and Gitlin, 2016).

Pemberian litium jangka panjang mampu mengubah fungsi aktif dan inaktif subunit GPCR dan memodulasi stimulasi transduksi. Jalur oksidatif dapat mengaktifkan produksi GSK-3 β yang merupakan komponen untuk survival sel. Kerusakan yang dimediasi oleh glutamatergik tersebut menginduksi kerusakan membran, agregasi protein dan inisiasi apoptosis (Lewitzka *et al.* 2015). Berpusat pada GSK-3 β , ada beberapa mekanisme terapeutik yang melibatkan degradasi neuron dan proses neuroproteksi. GSK-3 β diaktifkan melalui aktivitas berlebihan dopamin dan 2 jalur utama yang dimediasi GSK-3 β yaitu: 1) jalur eksitotoksik GSK-3 β -mTOR terhadap kelangsungan hidup neuron, litium secara langsung menghambat aktivitas GSK-3 β melalui proses seluler lainnya yaitu aktivasi mTOR yang menurunkan degradasi neuron dan meningkatkan neuroproteksi melalui jalur AKT; 2) jalur eksitotoksik GSK-3 β -CREB terhadap ekspresi neurotropin, litium secara langsung dan tidak langsung berefek pada ekspresi BDNF melalui aktivasi CREB (Dwivedi and Zhang, 2015).

Litium juga diketahui memiliki efek pada modulasi ekspresi gen. Litium secara langsung berinteraksi dengan enzim dari jalur inositol. Litium memodulasi sebagian besar gen termasuk faktor transkripsi dan mRNA namun mekanismenya belum diketahui secara jelas. Terdapat bukti bahwa regulasi epigenetik secara spesifik menargetkan neuroplastisitas. Kemudian muncul bukti bahwa litium dapat mengatur ekspresi gen yang berinteraksi dengan proses epigenetik. Hanya ada 1 penelitian yang menyelidiki efek litium pada metilasi DNA oleh Huzayyin *et al.* (2014) mengeksplorasi hubungan antara stres oksidatif dan metilasi DNA pada pasien bipolar dan terdapat respon yang baik pada pemberian litium sehingga peneliti menyimpulkan bahwa litium dapat memperbaiki kerusakan DNA (Malhi, Masson, and Bellivier, 2017).

B. Kerangka Berpikir



Gambar 3: Kerangka Berpikir

————> : Alur perjalanan penyakit

- - - -> : Alur perjalanan terapi

C. Hipotesis

Terdapat perbedaan keefektifan antara sertralin dan litium sebagai terapi tambahan untuk perbaikan klinis pasien skizofrenia.