

Tinjauan Skizofrenia Secara Psikoneuroimunologi

Muthmainnah¹, Fazil Amris²

¹Mahasiswa Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Malikussaleh,
Lhokseumawe, Indonesia

²Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa, Rumah Sakit Jiwa Aceh, Banda Aceh, Indonesia

Corresponding Author: putrymuthmainnah8@gmail.com

Abstract Schizophrenia is a psychiatric diagnosis that indicates a mental disorder characterized by abnormal perception or disturbances regarding reality. A number of abnormalities in patients with schizophrenia have been linked to the field of psychoneuroimmunology. Schizophrenia occurs due to various factors (multifactorial), including genetic factors, environment and neurological abnormalities. Psychologically, schizophrenia occurs due to a mismatch between affection, cognition and behavior. Neurologically, in schizophrenia there is overactivity of the dopaminergic system, in the main dopamine pathway, namely in the mesolimbic, mesocortex, nigrostriatal and tuberoinfundibular, as well as increased serotonergic activity. Meanwhile, immunologically, schizophrenia occurs due to changes in microglia activity which affects the immune response and an increase in pro-inflammatory cytokines. The clinical manifestations of schizophrenia consist of 3 categories of symptoms, in the form of positive symptoms, negative symptoms and cognitive symptoms/interpersonal relationship disorders. Management of schizophrenia is carried out comprehensively with pharmacological antipsychotic treatment and psychosocial therapy which aims to improve quality of life and reduce morbidity and mortality of the disease.

Keyword: Skizofrenia, Psikoneuroimunologi, Mental

Abstrak Skizofrenia merupakan diagnosis kejiwaan yang menunjukkan gangguan mental dengan ciri adanya abnormalitas persepsi atau gangguan mengenai realitas. Sejumlah abnormalitas pasien yang mengalami skizofrenia telah dikaitkan dalam bidang psikoneuroimunologi. Skizofrenia terjadi karena berbagai faktor (multifactorial), termasuk faktor genetik, lingkungan dan abnormalitas neurologi. Secara psikologi, skizofrenia terjadi karena ketidakserasian antara afeksi, kognitif dan perilaku. Secara neurologi, skizofrenia terjadi overaktivitas sistem dopaminergik, di jalur utama dopamin yaitu di *mesolimbic*, *mesocortex*, *nigrostriatal* dan *tuberoinfundibular*, serta peningkatan aktivitas serotonergik. Sedangkan secara imunologi, skizofrenia terjadi karena adanya perubahan aktivitas mikroglia yang mempengaruhi respon imun dan peningkatan sitokin proinflamasi. Manifestasi klinis skizofrenia terdiri atas 3 kategori gejala, berupa gejala positif, gejala negatif dan gejala kognitif/gangguan hubungan interpersonal. Penatalaksanaan skizofrenia dilakukan secara komprehensif dengan penanganan farmakologis antipsikotik dan terapi psikososial yang bertujuan untuk meningkatkan kualitas hidup dan menurunkan morbiditas dan mortalitas penyakit.

Kata kunci: Skizofrenia, Psikoneuroimunologi, kejiwaan

PENDAHULUAN

Skizofrenia merupakan diagnosis kejiwaan yang menunjukkan gangguan mental dengan ciri adanya abnormalitas persepsi atau gangguan mengenai realitas. Rangsangan patologis endogen dan eksogen berinteraksi dengan faktor genetik dan epigenetik baik pada periode prenatal dan postnatal, yang menyebabkan gangguan morfogenesis otak, aktivasi kekebalan sentral dan perifer, dan perkembangannya inflamasi sistemik serta gangguan imun neuroinflamasi dalam patogenesis skizofrenia (1).

Sejumlah abnormalitas pasien yang mengalami skizofrenia telah dikaitkan dalam bidang psikoneuroimunologi. Psikoneuroimunologi adalah suatu cabang ilmu psikiatri yang tujuannya

untuk memahami gangguan mental tentang fungsi biologis sistem saraf dengan pendekatan yang Interdisiplin dan mengacu pada beberapa ilmu seperti ilmu saraf, fisiologi dan imunologi untuk menyelidiki dasar perilaku biologis dan psikopatologi (2). Adanya interkoneksi antara imunitas, sistem saraf tepi dan otak. Berbagai neurotransmitter, termasuk asetilkolin dan dopamin, disekresikan oleh limfosit yang bersirkulasi dan reseptornya diekspresikan dan berperan penting dalam pengaturan imun dan interaksi neuroimun. Secara umum, ditemukan bahwa seiring dengan perkembangan skizofrenia, sejumlah faktor kekebalan juga meningkat, berupa adanya protein fase akut, protein antiinflamasi, faktor proinflamasi makrofag dan limfosit, termasuk sitokin dan kemokin sel imunitas alami dan adaptif(1).

PEMBAHASAN

Definisi

Skizofrenia berasal dari bahasa Yunani, “shizein” artinya terpisah atau pecah, dan “phren” artinya jiwa. Skizofrenia terjadi ketidakserasian antara afeksi, kognitif dan perilaku. Secara umum, gejala skizofrenia terbagi menjadi tiga jenis, yaitu gejala positif, gejala negatif dan gejala kognitif/gangguan dalam hubungan interpersonal.

Secara umum, skizofrenia dapat ditandai dengan penyimpangan yang fundamental dan karakteristik pikiran dan persepsi, serta afek yang tidak wajar (*inappropriate*) atau tumpul (*blunted*). Diagnosis skizofrenia ditegakkan apabila ditemukannya: (3)

1. Harus terdapat minimal satu gejala berikut yang sangat jelas (biasanya 2 gejala atau lebih jika gejala tersebut kurang jelas) :

a. Isi Pikiran

- *thought echo* : isi pikiran sendiri yang berulang atau bergema dalam kepalanya (tidak keras), dan isi pikiran ulangan, walaupun isinya sama, walau kualitasnya berbeda; atau
- *thought insertion or withdrawal* : isi pikiran asing dari luar masuk ke dalam pikirannya (insertion) atau isi pikirannya diambil keluar oleh sesuatu dari luar dirinya (withdrawal); dan
- *thought broadcasting* : isi pikirannya tersebar keluar sehingga diketahui oleh orang lain atau umum.

b. Waham/delusi

- *delusion of control* : waham yang dirinya dikendalikan oleh suatu kekuatan tertentu dari luar; atau
- *delusion of influence* : waham yang dirinya dipengaruhi oleh suatu kekuatan tertentu dari luar; atau
- *delusion of passivity* : waham yang dirinya tidak berdaya dan pasrah terhadap suatu kekuatan dari luar
- *delusional perception* : pengalaman inderawi yang tidak wajar, yang sangat bermakna bagi dirinya, biasanya bersifat mistik atau mukjizat.

c. Halusinasi auditorik

- d. Waham- waham menetap lainnya, yang tidak wajar dan mustahil menurut budaya setempat, misalnya terkait keyakinan agama atau politik tertentu, kekuatan dan kemampuan di atas manusia biasa (seperti mampu mengendalikan cuaca atau berkomunikasi dengan makhluk asing dari dunia lain).

2. Atau minimal dua gejala berikut yang harus selalu ada secara jelas:

- a. Halusinasi yang menetap dari panca indera apapun, disertai waham yang mengambang atau setengah berbentuk tanpa kandungan afektif yang jelas, atau ide berlebihan yang menetap atau jika terjadi setiap hari selama beberapa minggu atau beberapa bulan secara terus menerus.
- b. arus pikiran yang terputus (*break*) atau mengalami sisipan (*interpolation*), berakibat inkoherensi atau pembicaraan yang tidak relevan, atau neologisme.
- c. perilaku katatonik, seperti keadaan gaduh-gelisah (*excitement*), posisi tubuh tertentu (*posturing*), atau fleksibilitas cerea, negativisme, mutisme dan stupor.
- d. gejala “negatif”, misalnya sikap sangat apatis, jarang bicara dan respons emosional yang menumpul atau tidak wajar, biasanya yang mengakibatkan penarikan diri dari pergaulan sosial dan menurunnya kinerja sosial; tetapi harus jelas bahwa hal tersebut tidak disebabkan oleh depresi atau medikasi neuroleptika.

3. Adanya beberapa gejala khas diatas telah berlangsung selama satu bulan atau lebih.

4. Harus terdapat perubahan yang konsisten dan bermakna dalam mutu keseluruhan (*overall quality*) dari beberapa aspek perilaku (*personal behaviour*), bermanifestasi sebagai hilang minat, tidak punya tujuan hidup, tidak berbuat sesuatu, sikap larut dalam diri sendiri (*self absorbed attitude*), dan menarik diri dari sosial.

Epidemiologi

Pada skizofrenia terjadi gangguan mental kronis berupa abnormalitas persepsi dan gangguan komunikasi sosial. Insidensi tertinggi terjadi pada usia 18-25 tahun, dikarenakan masalah kesehatan dan kejadian bunuh diri yang lebih tinggi, harapan hidup pada skizofrenia adalah sekitar 10-25 tahun (1). Menurut *World Health Organization* (WHO) 2019, skizofrenia terjadi pada 20 juta orang di seluruh dunia dengan prevalensi berkisar 0,5 hingga 1% dari populasi. Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 di Indonesia prevalensi skizofrenia sebanyak 400.000 orang atau berjumlah 1,7 per 1000 penduduk. Secara umum, hasil Riskesdas 2018 ditemukan 84,9% penderita skizofrenia atau psikosis telah berobat. Namun, tercatat sebanyak 48,9% penderita psikosis tidak meminum obat secara rutin dan 51,1% meminum secara rutin. Sebanyak 36,1% penderita yang tidak rutin minum obat dalam satu bulan terakhir dikarenakan merasa sudah sehat.(4)

Etiologi

Skizofrenia terjadi disebabkan oleh berbagai faktor (multifactorial), artinya beberapa kelainan patofisiologis berperan dalam menghasilkan fenotipe klinis yang serupa tapi bervariasi. Menurut model diatesis-stres terhadap integrasi faktor biologis, psikososial, dan lingkungan, kemungkinan seseorang memiliki kerentanan spesifik (diatesis) yang jika diaktifkan oleh pengaruh yang penuh tekanan dapat menimbulkan gejala skizofrenia. Diatesis atau stres dapat berupa stres biologis, lingkungan atau keduanya. Komponen lingkungan dapat bersifat biologis (contohnya infeksi) atau psikologis (contohnya situasi keluarga yang penuh tekanan atau kematian kerabat dekat). Dasar biologis diatesis dapat terbentuk lebih lanjut oleh pengaruh epigenetik, seperti penyalahgunaan zat, stres, psikososial, dan trauma(5).

Faktor risiko yang terkait dengan perkembangan skizofrenia:

a. Faktor genetik

Kembar monozigotik menunjukkan angka kesesuaian untuk skizofrenia sebesar 50%, sedangkan untuk kembar dizigotik sebesar 20%. Diperkirakan bahwa ketika sejumlah variasi genetik ini terjadi bersamaan, dengan adanya faktor risiko lingkungan, risiko individu untuk berkembang menjadi skizofrenia meningkat secara signifikan. (6)(7)

b. Faktor lingkungan

Faktor lingkungan mengarah pada hipotesis perkembangan saraf skizofrenia yang menyatakan bahwa faktor yang bekerja selama kehamilan dapat meningkatkan risiko skizofrenia melalui efek perkembangan otak intrauterin(6)

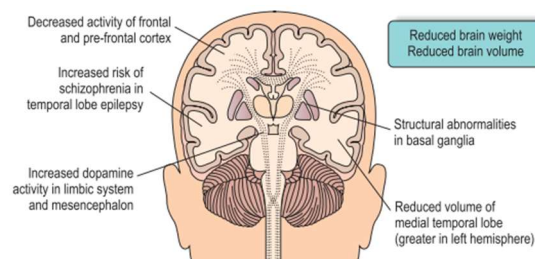
Faktor-faktor yang mengganggu perkembangan otak dini menyebabkan peningkatan risiko skizofrenia di masa dewasa. Bukti untuk hal ini termasuk peningkatan tingkat skizofrenia terkait dengan kelahiran musim dingin (janin lebih mungkin terkena influenza), komplikasi kebidanan (kelahiran prematur, berat badan lahir rendah, cedera perinatal, preeklampsia dan hipoksia), keterlambatan perkembangan dan prestasi akademik yang buruk, tanda-tanda neurologis (misalnya abnormal bergerak, campur tangan), epilepsi lobus temporal, intimidasi masa kanak-kanak yang parah atau penganiayaan fisik(7). Paparan infeksi mikroba lain (misal toksoplasmosis dan penyakit genitourinari) selama masa gestasi juga dapat membahayakan perkembangan saraf.

Paparan HSV-1 dikaitkan dengan adanya kelainan struktural di otak pasien dengan skizofrenia dan berisiko tinggi mengembangkan psikosis. Analisis morfometrik berbasis Voxel mengungkapkan bahwa pasien dengan skizofrenia dengan tes positif antibodi terhadap HSV-1 menunjukkan adanya pengurangan substansia grisea di *thalamus*, *cerebellum*, *pallidum*, *Cortex Prefrontal* dan *Cortex Cinguli anterior*. Pasien tersebut tampil lebih buruk dalam pengukuran neuropsikologis kecepatan psikomotor, fungsi eksekutif dan memori verbal(8).

Episode skizofrenia dapat dipicu oleh penggunaan obat-obatan terlarang. Penggunaan kanabis secara berlebihan pada masa remaja dapat meningkatkan risiko skizofrenia. Perilaku pasien dapat dipengaruhi oleh gejala positif. (6).

c. Abnormalitas neurologi

Hipotesis perkembangan saraf didukung oleh temuan peningkatan ukuran ventrikel dan berkurangnya substansia grisea dari studi *computed tomography* (CT)/*magnetic resonance imaging* (MRI) penderita skizofrenia(7).



Gambar 1 Abnormalitas Neurologi (7)

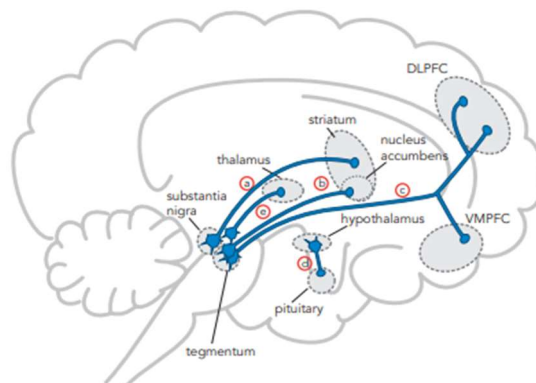
Patofisiologi

Terdapat peran patofisiologis area otak tertentu, termasuk *limbic system*, *cortex frontalis*, *cerebellum* dan *ganglia basalis*, yang saling terhubung sehingga disfungsi satu area dapat melibatkan proses patologi primer di tempat lainnya. Pencitraan otak manusia hidup dan pemeriksaan neuropatologi jaringan otak postmortem menyatakan sistem *limbic* sebagai lokasi potensial proses patologi primer pada pasien skizofrenik, yang menunjukkan adanya pengurangan ukuran regio pada *amigdala*, *hippocampus* dan *gyrus parahippocampus*(5).

Hipotesis Dopamin

Dopamin ditemukan secara eksklusif di jaringan saraf yang berasal dari area frontal otak ke amigdala dan hippocampus di sistem limbik. Ada empat sistem dopaminergik utama di otak(6):

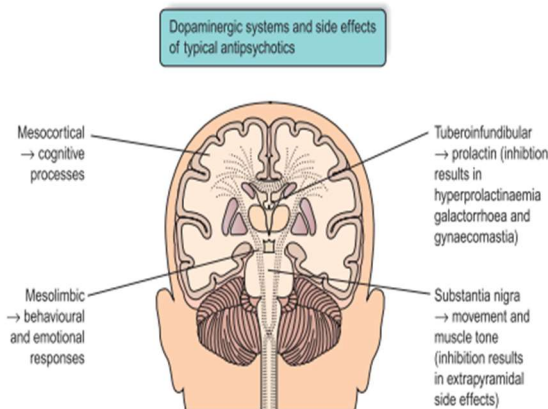
1. Jalur *Nigrostriatal*, neuron dopaminergik di *substantia nigra* bertanggung jawab untuk mengontrol inisiasi dan pemeliharaan gerakan, tonus otot istirahat dan gerakan yang ditargetkan.
2. *Tractus Tuberoinfundibular* adalah neuron di *nucleus arcuata hypothalamus* yang menonjol ke *median eminence*, memiliki peran penghambatan dalam mengatur pelepasan prolaktin dari hipofisis anterior.
3. Sistem *Mesocortical* menghubungkan *tegmentum ventral* ke *cortex frontalis*, berperan dalam proses kognitif, termasuk motivasi dan respons emosional.
4. Sistem *Mesolimbic* dari *tegmentum ventral* ke sistem *limbic*, termasuk *amigdala*, *hippocampus*, dan *nucleus accumbens*. Dopamin berperan dalam memodulasi perasaan penghargaan dan keinginan, sehingga mempengaruhi respons perilaku terhadap rangsangan.



Gambar 2 Classic Dopamine Pathway

Hipotesis dopamin dikembangkan sebagai hasil pengamatan bahwa antipsikotik tipikal adalah antagonis dopamin. Hipotesisnya adalah skizofrenia disebabkan oleh overaktivitas

dopamin dalam sistem *mesocortical* dan *mesolimbic*. Hal ini juga menjelaskan beberapa efek samping umum terkait obat antipsikotik tipikal. Kelebihan dopamin atau aktivitas berlebihan di jalur dopaminergik mesolimbik (obat stimulan seperti amfetamin melepaskan dopamin dan menyebabkan psikosis dan antipsikotik yang memblokir reseptor dopamin dapat mengobati psikosis) (7).



Gambar 3 Sistem Dopaminergik dan Efek Antipsikotik Tipikal

Hipotesis dopamin merupakan neurotransmitter utama dari patofisiologi terjadinya skizofrenia(2). Terdapat empat jalur dopamin utama yang terlibat dalam neurobiologi skizofrenia dan efek samping obat antipsikotik:(9)

a. Mesolimbic

Jalur dopamin mesolimbik juga penting untuk motivasi, kesenangan, dan penghargaan. Proyek jalur dopamin mesolimbik memproyeksikan dari sel-sel tubuh dopaminergik di daerah *tegmental ventral* batang otak ke terminal akson di salah satu daerah limbik otak, yaitu *nucleus accumbens* pada *striatum ventral*. Jalur ini diperkirakan memiliki peran penting dalam beberapa perilaku emosional, termasuk gejala positif psikosis, seperti delusi dan halusinasi. selain itu, defisiensi DA di jalur ini dapat menyebabkan gejala anhedonia, apatis dan kekurangan energi terlihat dalam kondisi seperti depresi unipolar dan bipolar dan gejala negatif skizofrenia(9).

b. Mesocortex

Jalur *mesocortex* juga muncul dari batang otak namun diproyeksikan ke area prefrontal korteks. Cabang dari jalur ini ke dalam *cortex prefrontal dorsolateral* dihipotesiskan untuk mengatur kognisi dan fungsi eksekutif, sedangkan cabang ke dalam bagian *ventromedial* dari *cortex prefrontal* dihipotesiskan untuk mengatur emosi. Gejala negatif dan kognitif skizofrenia mungkin terkait dengan penurunan aktivitas dopamin dalam proyeksi *mesocortical cortex*

prefrontal dorsolateral, sedangkan afektif dan gejala negative skizofrenia lainnya mungkin karena defisit aktivitas dopamin (DA) di *mesocortical* ke *cortex prefrontal ventromedial*. (9)

c. *Nigrostriatal*

Jalur DA *nigrostriatal* diproyeksikan dari badan sel DA di batang otak substantia nigra melalui akson ke ganglia basal atau striatum, yang merupakan bagian dari sistem saraf ekstrapiramidal, berperan dalam pengendalian gerakan motorik. Defisiensi dopamin di jalur ini mengakibatkan parkinsonisme dengan tremor, kekakuan dan akinesia/bradikinesia serta akathisia (seperti kegelisahan) dan distonia (gerakan memutar terutama di leher dan wajah). Saat dopamin berlebihan, dapat menimbulkan gerakan hiperkinetik seperti tics dan diskinesia. Jalur ini merupakan tempat utama tindakan antipsikotik klasik, yang dianggap sebagai situs utama antipsikotik pemblokiran dopamin (9).

d. *Tuberoinfundibular*.

Jalur *tuberoinfundibular*, yang memproyeksikan neuron DA dari *hipotalamus* ke *hipofisis anterior*. Jalur dopamin *tuberoinfundibular* ini aktif mengatur sekresi prolaktin ke sirkulasi, dan dopamin menghambat sekresi prolaktin. Namun, dalam keadaan postpartum, aktivitas neuron dopamin ini menurun. Oleh karena itu, kadar prolaktin dapat meningkat selama menyusui sehingga laktasi akan terjadi. Jika fungsi neuron dopamin *tuberoinfundibular* terganggu oleh lesi atau obat-obatan, kadar prolaktin juga dapat meningkat. Peningkatan kadar prolaktin dikaitkan dengan galaktorea (sekresi payudara), ginekomastia (payudara yang membesar terutama pada laki-laki), amenore (kehilangan ovulasi dan periode menstruasi) dan masalah lain yang dapat terjadi seperti disfungsi seksual (9).

Respon Imun pada Skizofrenia

Pada skizofrenia, sel mikroglia otak memiliki fenotipe M1 proinflamasi dan aktivitas fagositosis yang berkurang (1). Mikroglia diumpamakan sebagai pedang bermata dua, dikarenakan mikroglia mensekresi faktor neurotropik yang merangsang neurogenesis dan menghentikan proses inflamasi, namun aktivasi mikroglia yang berlebih menyebabkan produksi faktor pro inflamasi berlebih yang menyebabkan proses neurodegenerasi pada pasien skizofrenia. Pada jaringan otak post mortem dan cairan serebrospinal ditemukan tanda inflamasi dan aktivasi mikroglia, disfungsi sawar darah otak, peningkatan aktivitas retroviral, antibodi struktur otak, aktivasi sel T dan ketidakseimbangan sitokin pada pasien skizofrenia. Pemeriksaan *Positron Emission Tomography* (PET) memastikan hiperaktivasi mikroglia di *temporolimbic* otak. Hiperaktivitas mikroglia di otak

dapat menyebabkan apoptosis neuronal dan kerusakan otak yang umumnya terjadi pada gangguan neurodegeneratif dengan memproduksi sitokin proinflamasi dan radikal bebas seperti *nitric superoxide*.

Respon inflamasi perifer pada skizofrenia ditandai dengan adanya peningkatan kadar faktor proinflamasi spesifik, termasuk prostaglandin E2 (PGE2), *C-Reactive protein* (CRP), dan sitokin proinflamasi lainnya seperti IL-1 β , IL-6, IL-8 dan TNF-alpha. Respon inflamasi perifer menimbulkan perubahan jumlah dan proporsi monosit dan total WBC (*White blood cells*) dalam sirkulasi. Pasien dengan gejala negatif yang parah ditemukan mengalami peningkatan kadar sitokin IL-10, IL-12p40, dan NGF, yang dikenal karena efek anti-inflamasinya. Selain itu, korelasi positif yang signifikan ditemukan antara kadar IL-10 dan kadar CRP, IL-4, IFN- γ , dan NGF. Faktor kunci anti-inflamasi IL-10 sangat penting dalam melindungi tubuh terhadap kerusakan jaringan, terutama selama fase akut respon imun(1). Namun, kelebihan IL-10 memiliki efek negatifnya sendiri, misalnya peningkatan kadar IL-10 perifer dikaitkan dengan kekacauan mikrostruktur substansia alba pada pasien dengan skizofrenia. (1)

Kadar NGF (*Neuron Growth Factor*) serum pada pasien skizofrenia berkurang secara signifikan. NGF terlibat dalam pengaturan dan fungsi kekebalan. NGF merangsang proliferasi sel B dan T, produksi antibodi IgM, IgA, dan IgG4, kemotaksis, viabilitas dan sifat fungsional neutrofil dan kelangsungan hidup. NGF berperan dalam pengembangan neuron, diferensiasi, pemeliharaan dan pertumbuhannya selama masa hidup. Neurotropin berdampak pada struktur dan fungsi otak, menginduksi pertumbuhan sel neuron, percabangan dan panjangnya. Di otak, ekspresi mRNA NGF tertinggi ditemukan di *hipocampus* (1).

Hipotesis Serotonin

Skizofrenia dapat berkaitan dengan reseptor serotonin (5-hidroksi-triptamin, 5-HT). Neuron serotonin diproyeksikan dari *nucleus dorsal raphe* ke *cortex frontal*, berperan dalam mengontrol ingatan, suasana hati, dorongan seks dan nafsu makan. Ada tiga tipe dasar reseptor serotonin, yaitu 5HT-1, 5HT-2 dan 5HT-3. Jenis reseptor 5HT-1, 5HT-2 dianggap paling penting dalam psikiatri (6), karena terjadi peningkatan aktivitas serotonin pada skizofrenia. Adanya penemuan indole halusinogen seperti LSD (*lysergic acid diethylamide*) dan meskalin adalah agonis serotonin (5-HT) yang mengakibatkan pencarian halusinogen endogen dalam urin, darah dan otak pasien skizofrenia. Blokade reseptor 5-HT_{2A} merupakan faktor kunci dalam mekanisme kerja kelas utama obat antipsikotik atipikal, misalnya clozapine. Obat-obat tersebut merupakan

agonis invers dari reseptor 5-HT_{2A}, yang berarti obat-obat tersebut menghalangi aktivitas konstitutif reseptor ini(9). Obat antagonis serotonin-dopamin (SDA) (contohnya, klozapin, risperidon, sertindol) memiliki aktivitas terkait serotonin yang poten. Secara spesifik, antagonisme pada reseptor 5-HT, serotonin sangat penting dalam mengurangi gejala psikotik dan meredakan timbulnya gangguan pergerakan terkait antagonisme-D₂. (5)

Manifestasi Klinis

Skizofrenia memperlihatkan gangguan pada berbagai aspek mental dan melibatkan berbagai fungsi area otak. Gejala skizofrenia terdiri dari tiga kategori gangguan berikut:

- a. Gejala positif, yaitu berupa halusinasi dan delusi. Gejala positif disebabkan oleh aktivitas dopamin yang berlebihan di area mesolimbik otak.
- b. Gejala negatif, yang ditandai dengan afek datar/tumpul, apatis, anhedonia, penarikan diri dari sosial, dan alogia. Gejala negatif sulit diidentifikasi dan diobati. Gejala negatif utama tersebut dikenal sebagai 5A: *apathy, avolition, alogia* and *affective blunting or incongruity* serta *asosial/anhedonia*.
 - Apatis adalah kurangnya minat pada acara pribadi dan acara lainnya.
 - *Avolition*, menggambarkan ketidakmampuan untuk memulai tugas atau menyelesaikannya, yang menyebabkan pasien menghindari aktivitas dan menghabiskan waktu lama untuk tidak melakukan apapun.
 - Alogia adalah istilah lain untuk kemiskinan bicara di mana pasien berbicara sedikit secara spontan dan memberikan jawaban singkat untuk pertanyaan.
 - Afek tumpul adalah pengurangan ekspresi emosional yang ditandai dengan pengurangan ekspresi wajah, kontak mata dan bahasa tubuh. *Affective incongruity* adalah emosi yang jelas tidak sesuai dengan situasi, sering membuat orang tampak konyol atau aneh.(6)Gejala negatif sering dihubungkan dengan buruknya perjalanan penyakit dan disabilitas. Gejala negatif dibagi menjadi dua, yaitu gejala negatif primer (gejala yang merupakan bagian intrinsik skizofrenia) dan gejala negatif sekunder (gejala yang timbul akibat penggunaan obat antipsikotik).
- c. Gangguan kognitif, yaitu disfungsi kognitif yang meliputi masalah dengan perhatian, ingatan atau memori dan fungsi eksekutif. Pola gangguan kognitif pada skizofrenia berimplikasi pada *cortex frontalis (Hipofrontalitas)*.(10)

Disfungsi kognitif pada skizofrenia berupa gangguan fungsi atensi (perhatian), yaitu gangguan terhadap 3 fungsi utama yaitu kewaspadaan, orientasi dan kontrol eksekutif. Kewaspadaan merupakan kemampuan dalam mencapai dan mempertahankan kondisi sensitivitas tinggi terhadap stimulus. Orientasi merupakan proses memilih informasi dari input sensoris, dan kontrol eksekutif merupakan mekanisme untuk memantau dan mengatasi konflik pikiran dan perasaan lalu meresponnya.

Tatalaksana

Berdasarkan *American Psychiatric Association's Practice Guidelines for the Treatment of Patients with Schizophrenia*, tatalaksana harus komprehensif, multimodal dan diterapkan secara empiris. Saat ini, tatalaksana skizofrenia yaitu penanganan farmakologis, psikoterapi, rehabilitasi dan dukungan masyarakat sehingga dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas penyakit, meningkatkan kondisi pasien dan meningkatkan kualitas hidup.(11)

Terapi Anti Psikotik

Obat antipsikotik terdiri dari dua kelas utama yaitu sebagai antagonis reseptor dopamin (misalnya Klorpromazin, Haloperidol) dan SDA (*Serotonin-Dopamine Antagonis*) misalnya Risperidon dan Klorpromazin. Secara khusus, beberapa *G-Protein-Coupled Receptors* (GPCR), terutama reseptor dopamin, serotonin dan adrenalin adalah target molekuler tradisional untuk antipsikotik(12). Penghambatan reseptor dopamin di substantia nigra menghasilkan efek samping ekstrapiramidal, termasuk gejala tremor parkinson dan peningkatan tonus otot. Penghambatan reseptor dopamin di saluran tuberoinfundibular menghasilkan peningkatan kadar prolaktin yang dapat menyebabkan galaktorea pada wanita atau ginekomastia pada pria(6), dikarenakan efek dopaminergiknya yang lebih kuat, antipsikotik tipikal lebih mungkin menyebabkan gangguan gerakan ekstrapiramidal (7).

a. Antipsikotik Generasi I (Antipsikosis Tipikal)

Tabel 1 Antipsikotik Generasi 1 (13)

Obat Antipsikotik	Sediaan formula	Dosis Initial (mg/hari)	Dosis Maximum (mg/hari)
Chlorpromazine	Tab: 10, 25, 50, 100, 200mg <i>Short-acting injection</i> (HCl): 25/mL (1 mL, 2 mL)	25-100	Oral: 1000- 2000
Fluphenazine	Tab: 1, 2.5, 5, 10 mg	2.5 – 10	Oral : 40

	<i>Short-acting injection</i> (HCl): 2.5/mL (10 mL)		IM : 10
Perphenazine	Tab: 2, 4, 8, 16	8 - 16	64
Haloiperidol	Tab: 0.5, 1, 2, 5, 10, 20 mg <i>Short-acting injection</i> : 5/mL (1 mL, 10 mL)	1-15	Oral:100 IM: 20
Trifluoperazin	Capsule: 1, 2, 5, 10	6-10	60
Thioridazine	Tab: 10, 25, 50, 100	150 - 300	800
Loxapine	Capsule: 5, 10, 25, 50 mg	20	Oral : 250

Mekanisme kerja APG I sebagai *Dopamine Receptor Antagonist*. APG-I memblokir dopamin pada reseptor pasca sinaptik di neuron otak, khususnya di *limbic system* dan *ekstrapiramidial system* sehingga efektif untuk mengatasi gejala positif. Antipsikotik tipikal cenderung lebih menyebabkan efek samping ekstrapiramidial, hiperprolaktinemia dan *tardive dyskinesia* (9).

b. Antipsikotik Generasi 2 (Antipsikotik Atipikal)

Tabel 2 Antipsikotik Generasi 2 (13)

Obat Antipsikotik	Sediaan formula	Dosis Initial (mg/hari)	Dosis Maximum (mg/hari)
Aripiprazole	Tab: 2, 5, 10, 15, 20, 30 mg	10-15	30
Clozapine	Tab: 25, 50, 100, 200 mg	12,5 -25	900
Olanzapine	Tab: 2.5, 5,7.5, 10, 15, 20mg	5-10	20
Risperidone	Tab: 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4 mg	2	8

Antipsikotik atipikal sekarang direkomendasikan untuk terapi lini pertama psikosis onset baru, tetapi antipsikotik tipikal masih digunakan(7). Antipsikotik atipikal mungkin sedikit lebih baik dalam mengobati gejala negatif skizofrenia, sehingga berguna untuk mengontrol gejala positif dan negatif. Obat ini memiliki efikasi yang lebih baik dan efek samping yang minimal.

Mekanisme kerja APG-2 yaitu sebagai *Serotonine-Dopamine Receptor Antagonist* (SDA). Obat ini berafinitas terhadap “*Dopamine D2 Receptors*” dan “*Serotonin 5HT2 Receptors*”, sehingga bermanfaat untuk gejala positif dan negatif. (9)

Indikasi rawat inap pasien skizofrenia yaitu untuk kepentingan diagnostik, stabilisasi pengobatan, untuk keamanan pasien karena adanya keinginan bunuh diri dan pembunuhan, jika perilaku sangat kacau atau tidak pada tempatnya, termasuk ketidakmampuan mengurus kebutuhan dasar seperti pangan, sandang dan papan.(5)

Terapi Psikososial

Terapi ini mencakup metode untuk meningkatkan kemampuan sosial, kecukupan diri, keterampilan praktis dan komunikasi interpersonal pasien skizofrenia. Tujuannya yaitu untuk memungkinkan seseorang yang sakit parah agar membangun keterampilan sosial dan keterampilan pekerjaan untuk hidup mandiri. Penanganan dilaksanakan di berbagai tempat misalnya rumah sakit, klinik rawat jalan, pusat kesehatan jiwa, rumah atau klub sosial(5).

Pelatihan keterampilan perilaku dilakukan melalui penggunaan video, bermain drama dalam terapi dan tugas pekerjaan rumah untuk keterampilan khusus yang dipraktikkan. Pelatihan keterampilan sosial telah terbukti mengurangi angka relaps, yang terukur melalui kebutuhan rawat inap. Terapi berorientasi keluarga juga sangat diperlukan untuk mendukung perbaikan pasien(5).

Prognosis

Sejumlah studi menunjukkan bahwa selama periode 5 sampai 10 tahun setelah rawat inap psikiatrik yang pertama untuk skizofrenia, hanya sekitar 10 hingga 20% pasien dapat dideskripsikan memiliki hasil akhir yang baik, dan lebih dari 50% pasien dapat digambarkan memiliki hasil akhir yang buruk, dengan rawat inap berulang, eksaserbasi gejala, episode gangguan mood mayor dan percobaan bunuh diri. Pasien skizofrenia memang memiliki prognosis lebih buruk dibandingkan pasien dengan gangguan mood (5).

Gejala positif mereka cenderung merespons pengobatan dengan baik dan mereka harus kembali ke tingkat fungsi sebelumnya. Mereka akan berisiko mengalami episode akut di masa mendatang, terutama setelah peristiwa kehidupan atau periode stres dan emosi yang diekspresikan tinggi. Pasien yang sudah menunjukkan bukti gejala negatif dan fungsi yang buruk memiliki prognosis yang buruk karena gejala negatif merupakan penyebab kecacatan yang parah dan biasanya memburuk seiring berjalannya waktu(6).

Umumnya direkomendasikan bahwa antipsikotik harus dilanjutkan setidaknya satu sampai dua tahun setelah episode pertama psikosis, dikarenakan 98% dari mereka yang menghentikan pengobatan setelah dua tahun kambuh, banyak yang merekomendasikan agar dilanjutkan selama lima tahun. Pasien harus disarankan untuk mengurangi pengobatan mereka selama setidaknya tiga minggu jika mereka memutuskan untuk berhenti, karena berhenti secara tiba-tiba meningkatkan risiko kekambuhan dua kali lipat. (7)

KESIMPULAN

Skizofrenia merupakan suatu gangguan mental dengan adanya abnormalitas dalam persepsi atau gangguan mengenai realitas. Pada skizofrenia terjadi ketidakserasian antara afeksi, kognitif dan perilaku. Adanya rangsangan patologis dari faktor genetik dan epigenetik baik pada periode prenatal dan postnatal, yang menyebabkan gangguan morfogenesis otak, aktivasi kekebalan sentral dan perifer dan perkembangannya inflamasi sistemik serta gangguan imun neuroinflamasi dalam patogenesis skizofrenia.

Gejala skizofrenia meliputi gejala positif (delusi, halusinasi) dan negatif (isolasi sosial, apatis, defisit motivasi, bicara buruk, penurunan reaktivitas emosional dan abulia), serta perubahan kognitif, pemikiran yang tidak teratur, dan gangguan psikomotor. Terapi skizofrenia mencakup terapi farmakologis dengan obat antipsikotik, psikoterapi, rehabilitasi dan dukungan masyarakat sehingga dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas penyakit serta meningkatkan kondisi pasien dan kualitas hidupnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Malashenkova IK, Ushakov VL, Zakharova N V., Krynskiy SA, Ogurtsov DP, Hailov NA, et al. Neuro-Immune Aspects of Schizophrenia with Severe Negative Symptoms: New Diagnostic Markers of Disease Phenotype. *Sovrem Tehnol v Med.* 2021;13(6):24–33.
2. Kolegium Psikiatri Indonesia. *Psikiatri Biologi*. FK Universitas Diponegoro; 2021.
3. Rusdi M. *Diagnosis Gangguan Jiwa Rujukan PPDGJ III dan DSM IV*. Jakarta; 2001.
4. Kemenkes RI. *Laporan Nasional Risesdas 2018*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2019.
5. Sadock, Kaplan. *Buku Ajar Psikiatri Klinis*. NASPA J. 2010;42(4):1.
6. Stevens L. *Psychiatry An Illustrated Colour Text*. 2nd ed. Timothy Horne, editor. Elsevier; 2012.
7. Katona cornelius. claudia cooper. *Psychiatry at Glance*. fifth. A John Wiley & Sons, Ltd.; 2012.
8. Smyth AM, Lawrie SM. The neuroimmunology of schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2013;11(3):107–17.
9. *Stahl's Essential Psychopharmacology* 5th ed 2021.
10. Illness M. *The Neuroscience of Clinical Psychiatry, The Pathophysiology of Behaviour and Mental Illness*. second.
11. Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabai R, et al. The American psychiatric association practice guideline for the treatment of patients with

- schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2020;177(9):868–72.
12. Stępnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current concepts and treatments of schizophrenia. *Molecules*. 2018;23(8).
 13. American Psychiatric Association Guideline. The American Psychiatric Association Practice Guideline for The Treatment of Patients with Schizophrenia. 2020;