J H P P
JURNAL HASIL PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN
https://jurnalcendekia.id/index.php/jhpp/
Volume: 1 No: 3 Bulan: Juli Tahun: 2023 | Hal : 161-170

NEUROBIOLOGI DAN TATALAKSANA GANGGUAN KOGNITIF PADA SKIZOFRENIA

I PUTU RISDIANTO EKA PUTRA[1], MARIANTO[2]
[1]KSM Psikiatri, RSD Mangusada, Bali
[2]PPDS-1 Program Studi Spesialis Kedokteran Jiwa, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, RSUP Prof Dr. I. G. N. G. Ngoerah, Bali
***Email Corresponding**: mariantoli33@gmail.com

Abstrak

Skizofrenia merupakan sebuah gangguan psikiatri yang berat dan kronik yang menyebabkan gejala psikotik dengan penurunan fungsi berat seseorang. Gangguan fungsi kognitif merupakan salah satu gangguan yang nyata terjadi pada orang dengan skizofrenia. Patofisiologi dari skizofrenia bersifat kompleks dan telah dipelajari selama bertahun-tahun dengan banyak faktor yang belum sepenuhnya diketahui walaupun hingga saat ini beberapa faktor yang diduga saling berkaitan yaitu faktor genetik, lingkungan, perkembangan neuron, neurokimia, anatomi, dan sistem imun. Banyak faktor yang dapat mengakibatkan gangguan kognitif pada skizofrenia. Gangguan kognitif diketahui terjadi sebelum onset dari gejala psikotik pertama. Hal ini ada memburuk secara progresif seiring perkembangan skizofrenia. Tatalaksana pasien skizofrenia, mencakup tatalaksana gangguan kognitif juga merupakan rangkaian manajemen demi kelangsungan pasien. Pemberian antipsikotik pada skizofrenia sendiri tidak dapat mengembalikan kondisi kognitif pada pasien Skizofrenia. Pemulihan kondisi kognitif pada pasien skizofrenia sangat penting agar dapat kembali ke fungsi pekerjaan sehari-hari. Remediasi merupakan terapi baku emas untuk gangguan kognitif pada skizofrenia. Hingga saat ini, masih dibutuhkan penelitian lebih lanjut mengenai fungsi kognitif pada skizofrenia.

Kata kunci: gangguan kognitif, skizofrenia, neurobiologi, remediasi

PENDAHULUAN

Skizofrenia merupakan sebuah gangguan psikiatri yang berat dan kronik yang menyebabkan gejala psikotik dengan penurunan fungsi berat seseorang (Luvsannyam et al., 2022; Owen et al., 2016). Skizofrenia berhubungan dengan perjalanan penyakit dan prognosis yang bervariasi, mulai dari sembuh sempurna hingga disabilitas berat. Skizofrenia merupakan salah satu dari 10 penyakit terbanyak menyebabkan disabilitas dan menyebabkan beban signifikan di seluruh dunia (Murray et al., 2012).

Prevalensi skizofrenia bervariasi secara global, namun diperkirakan mencapai 1%. Di Amerika Serikat, prevalensi skizofrenia mencapai 0,6-1,9%. Laki-laki mempunyai onset lebih dini dibandingkan perempuan (Patel et al., 2014). Onset terjadinya skizofrenia umumnya pada remaja akhir dan usia lebih dari 20 tahun. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 menunjukkan prevalensi gangguan psikotik dan skizofrenia di Indonesia sebanyak 6,7 per 1000 rumah tangga. Bali merupakan salah satu provinsi tertinggi penderita skizofrenia/psikosis, yaitu 11,1 per 1000 rumah tangga.(Pusat Data dan Informasi Kementrian Kesehatan RI, 2019) Data profil Dinas Kesehatan Provinsi Bali menunjukkan skizofrenia termasuk 10 besar penyakit terbanyak yang ditemukan pada instalasi rawat jalan di Bali tahun 2017 (Dinas Kesehatan Provinsi Bali, 2018).

Gangguan fungsi kognitif merupakan salah satu gangguan yang nyata terjadi pada orang dengan skizofrenia. Gangguan ini sering kali menyebabkan luaran klinis yang buruk seperti

JHPP
JURNAL HASIL PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN
https://jurnalcendekia.id/index.php/jhpp/
Volume: 1 No: 3 Bulan: Juli Tahun: 2023 | Hal : 161-170

ketidakmampuan bekerja dan ketergantungan hidup (McCutcheon et al., 2023a). Skizofrenia bahkan merupakan penyakit psikiatri terberat dengan beban ekonomi dan emosional yang besar (Geddes et al., 2020). Skizofrenia juga menyebabkan peningkatan biaya kesehatan secara signifikan dan berhubungan dengan penurunan angka harapan hidup sebanyak 15 tahun (Hjorthøj et al., 2017).

Patofisiologi dari skizofrenia bersifat kompleks dan telah dipelajari selama bertahun-tahun dengan banyak faktor yang belum sepenuhnya diketahui walaupun hingga saat ini beberapa faktor yang diduga saling berkaitan yaitu faktor genetik, lingkungan, perkembangan neuron, neurokimia, anatomi, dan sistem imun (Owen et al., 2016). Penelitian saat ini juga menyatakan ada peran dari neurotransmiter lain selain dopamin (Kaar et al., 2020; Luvsannyam et al., 2022). Gangguan kognitif pada skizofrenia merupakan hal yang penting untuk dipelajari, terutama 98% pasien skizofrenia mengalami gangguan kognitif (Tripathi et al., 2018). Tatalaksana pasien dimana mencakup tatalaksana gangguan kognitif juga merupakan rangkaian manajemen demi kelangsungan pasien.

METODE

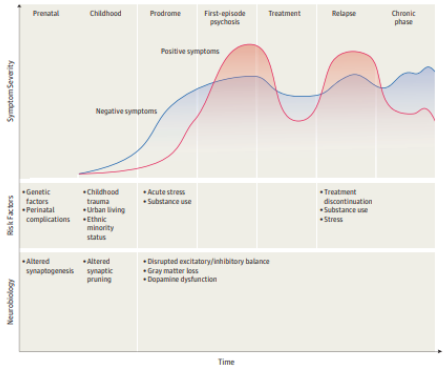
Metode penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah *literature review* atau sebuah studi kepustakaan dengan menggunakan sumber data sekunder yang berasal dari berbagai artikel pada jurnal nasional, internasional, dan *textbook*. Penulis menggunakan Pubmed dan Google Scholar dengan pencarian kata kunci, "Neurobiologi", "Gangguan Kognitif", dan "Skizofrenia". Literatur yang diperoleh selanjutnya dianalisis secara sistematis menggunakan metode literature review yang terdiri atas beberapa aktivitas seperti pemilihan topik, pengumpulan artikel yang relevan, analisis serta sintesis literatur, dan mengembangkan penulisan review. Pengumpulan literatur dilakukan dengan memperhatikan kriteria inklusi berupa kepustakaan yang diterbitkan paling lama diterbitkan pada tahun 2018.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Skizofrenia adalah kelainan otak yang secara umum mempengaruhi fungsi mental dan perilaku. Skizofrenia sendiri berhubungan dengan perjalanan penyakit yang bervariasi dan keluaran yang luas, dari kepulihan sempurna hingga disabilitas berat (Stroup et al., 2014). Berdasarkan PPDGJ III (Pedoman Penggolongan dan Diagnosis Gangguan Jiwa ke III), skizofrenia adalah sindrom dengan variasi penyebab yang banyak tidak diketahui, perjalanan penyakit yang luas dan tidak selalu bersifat kronis, serta sejumlah akibat yang tergantung pada pengaruh genetik, fisik dan sosial budaya. Pasien dengan skizofrenia umumnya ditandai dengan penyimpangan yang fundamental dan karakteristik dari pikiran dan persepsi, serta afek yang tidak wajar atau tumpul. Kesadaran umumnya jernih dan kemampuan intelektual biasanya tetap terpelihara, walaupun kemunduran kognitif tertentu dapat berkembang kemudian (Maslim, 2019).

Perjalanan penyakit skizofrenia bervariasi dengan disabilitas yang berbeda-beda antara pasien. Banyak pasien skizofrenia episode pertama yang tampak sembuh sempurna, namun hampir semua mengalami relaps di kemudian hari. Hanya satu dari lima pasien yang mampu mempertahankan kesembuhan tanpa relaps (Stroup et al., 2014). Perjalanan umum skizofrenia dapat dilihat pada Gambar 1.

JHPP
JURNAL HASIL PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN
https://jurnalcendekia.id/index.php/jhpp/
Volume: 1 No: 3 Bulan: Juli Tahun: 2023 | Hal : 161-170



Gambar 1. Grafik Perjalanan Skizofrenia (McCutcheon et al., 2023)

Gangguan Kognitif pada Skizofrenia

Factor analyses of the Measurement and Treatment to Improve Cognition in Schizophrenia mengidentifikasi ada tujuh domain kognitif: kecepatan proses, atensi, memori bekerja, belajar dan memori verbal, belajar dan memori visual, reasoning (berpikir rasional), dan kognitif sosial (McCutcheon et al., 2023a). Penelitian lainnya membagi kognitif menjadi sosial dan non-sosial. Kognisi nonsosial mencakup kemampuan mental yang lebih umum dipertimbangkan, seperti perhatian/kewaspadaan, memori kerja, belajar dan memori, kecepatan pemrosesan, dan penalaran dan pemecahan masalah. Kognisi nonsosial juga dapat mencakup proses perseptual auditori dan visual. Kognisi sosial mengacu pada proses psikologis yang terlibat dalam persepsi, pengkodean, penyimpanan, pemulihan, dan regulasi informasi tentang orang lain dan diri kita sendiri (Green et al., 2019).

Gangguan kognitif dapat terjadi sebelum onset dari gejala psikotik pertama dan mengakibatkan skor IQ yang lebih rendah. Fungsi kognitif dan IQ kemudian akan memburuk ketika prodromal. Hal ini ada memburuk secara progresif seiring perkembangan skizofrenia. Pada skizofrenia juga diduga terjadi gangguan neurodegeneratif dimana terjadi sinaptogenesis yang mencegah terjadinya penguatan sinaps baru. Selain itu, terjadi kehilangan jaringan otak progresif dengan episode rekuren yang terjadi. (Stahl, 2021). Gangguan kognitif pada skizofrenia juga dapat terjadi pada pemberian D2 antagonis (Naef et al., 2017).

Pada orang dengan skizofrenia terjadi penurunan fungsi kognitif yang akan menentukan fungsinya. Gangguan kognitif yang paling sering terganggu meliputi kecepatan pemrosesan, ingatan, perhatian, penalaran, dan kognisi sosial (Opler et al., 2014). Gangguan pada kecepatan pemrosesan merupakan domain yang paling sering terganggu pada skizofrenia dan merupakan prediktor kuat untuk performa kognitif secara keseluruhan (McCutcheon et al., 2023a). Hal ini sering bermanifestasi menjadi gangguan berbahasa, gangguan pembelajaran serial, dan gangguan fungsi eksekutif (Stahl, 2021). Ada beberapa alat ukur untuk mengukur gangguan kognitif pada skizofrenia, seperti Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS), the Brief Assessment of Cognition for Schizophrenia (BACS), Schizophrenia Cognition Rating Scale (SCoRS) (Targum and Keefe, 2008).

Perubahan Kognitif pada Skizofrenia dibandingkan Gangguan Lain

Berbagai penelitian telah membandingkan pola gangguan kognitif pada skizofrenia dengan gangguan lainnya. Dalam hal perbandingan dengan gangguan neurologis, pasien skizofrenia menunjukkan pola gangguan kognitif yang berbeda secara jelas dari penderita demensia-misalnya, retensi memori (menyimpan informasi yang telah dipelajari, berbeda dengan berapa lama waktu yang diperlukan untuk mempelajari materi tersebut pada awalnya) sangat terganggu pada penyakit

JHPP
JURNAL HASIL PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN
https://jurnalcendekia.id/index.php/jhpp/
Volume: 1 No: 3 Bulan: Juli Tahun: 2023 | Hal : 161-170

Alzheimer, tetapi hal ini intak pada skizofrenia (Kazui et al., 2011). Gangguan kognitif pada skizofrenia lebih terjadi pada disfungsi eksekutif (Stahl, 2021).

Jika dibandingkan gangguan psikiatri lain, skizofrenia juga mempunyai perbedaan. Meta analisis yang dilakukan oleh Trotta dkk menemukan bahwa skizofrenia menyebabkan gangguan fungsi kognitif non-sosial dengan effect size 1.30, dimana gangguan bipolar mempunyai effect size 0,6. Pasien skizofrenia juga menunjukkan gangguan pada beberapa domain kognitif sosial dibandingkan dengan kedua kelompok kontrol (ukuran efek 0,88-1,04) dan pasien gangguan bipolar (ukuran efek 0,39-0,57) (Bora and Pantelis, 2016). Namun, pasien gangguan mood dengan riwayat psikosis menunjukkan gangguan yang menyerupai skizofrenia pada beberapa domain kognitif (misalnya, atensi, ingatan bekerja), tetapi tidak pada domain lain (yaitu, kecepatan pemrosesan). Dengan demikian, pasien skizofrenia menunjukkan gangguan yang lebih besar dibandingkan dengan pasien gangguan bipolar pada kedua kognisi non-sosial dan sosial (Bora et al., 2010).

Neurobiologi Gangguan Kognitif pada Skizofrenia

Gangguan kognitif pada skizofrenia dapat disebabkan oleh beberapa faktor, antara lain, genetik dan ketidakseimbangan neurotransmiter. Skizofrenia juga diduga terjadi gangguan neurodevelopmental dan neurodegeneratif. Hal ini juga diduga terjadi pada gangguan kognitif (Tripathi et al., 2018). Terdapat beberapa hipotesis yang terkait penurunan kognitif pada skizofrenia, yaitu gangguan pada neurotransmiter dopamin, glutamat, asetilkolin, serotonin, dan GABA. Ketiga jalur ini juga terkait dengan patofisiologi dari Skizofrenia (Grover and Malhotra, 2015; Hany et al., 2023). Gejala utama positif, negatif, dan kognitif skizofrenia telah dikaitkan dengan banyak neurotransmitter, tetapi disfungsi dopamin subkorteks tetap menjadi faktor kunci dalam gejala psikotik (Patel et al., 2014). Stimulan seperti amfetamin meningkatkan efek dopamin dan dapat menyebabkan gejala psikotik pada individu yang sehat. Ketika orang dengan skizofrenia mengonsumsi stimulan, mereka lebih sensitif terhadap efek psikotik karena peningkatan kandungan dopamin sinaptik subkorteks, sintesis dopamin, dan pelepasan dopamin yang tinggi secara abnormal setelah pemberian amfetamin. Studi positron emission tomography (PET) telah menunjukkan bahwa peningkatan kandungan dopamin sinaptik terlokalisasi di striatum.

Pada perkembangan dini saraf, ditandai dengan produksi koneksi sinaps yang berlanjut selama masa kanak-kanak sebelum beralih pada masa pruning sinaps pada masa remaja sehingga jumlah sinapsis pada orang dewasa sekitar setengah dari seorang anak kecil. Konsekuensi besar dari proses ini dapat diamati dalam penurunan volume materi abu-abu selama masa remaja dan dewasa awal serta reorganisasi bersamaan dari jaringan otak secara struktural dan fungsional. Hipotesis yang lama mengusulkan bahwa proses ini terganggu pada skizofrenia dimana hal tersebut menyebabkan gangguan luas hubungan antar neuron dan perkembangan defisit kognitif pada individu dengan skizofrenia. Hal ini didukung dengan temuan bahwa adanya peningkatan hilangnya materi substansia nigra dan organisasi jaringan yang tidak normal terlihat pada saat timbulnya skizofrenia, dan hal ini terkait dengan defisit kognitif (Robert A. McCutcheon et al., 2020; Radhakrishnan et al., 2017). Pada fase prodromal psikosis, terjadi penurunan tingkat kehilangan substansia nigra pada daerah prefrontal dan parahipokampus daripada orang-orang yang tidak mengalami psikosis. Tingkat kehilangan substansia nigra ini juga dikaitkan dengan peningkatan kadar marker imunologis, seperti TNF-α, yang berperan dalam aktivasi mikroglia otak, yang menunjukkan bahwa aktivasi mikroglia yang dimediasi oleh sitokin mungkin memainkan peran dalam gangguan tersebut. Hal ini didukung oleh bukti bahwa model tikus dari variasi manusia dari gen yang mengodekan komplemen C4, yang berlebihan pada skizofrenia, menyebabkan pemotongan sinaps yang meningkat pada hewan coba. Hal-hal struktural ini dihipotesiskan berkontribusi pada perubahan aktivitas fisiologis dan konektivitas fungsional di antara korteks prefrontal, korteks temporal, thalamus, hipokampus, dan cerebellum (Marder and Cannon, 2019). Hipotesis serotonin juga diajukan saat

JHPP
JURNAL HASIL PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN
https://jurnalcendekia.id/index.php/jhpp/
Volume: 1 No: 3 Bulan: Juli Tahun: 2023 | Hal : 161-170

pemberian lysergic acid diethylamide (LSD) yang bekerja meningkatkan serotonin di otak juga berperan dalam skizofrenia (Patel et al., 2014).

Defisit memori kerja dalam skizofrenia dapat dijelaskan sebagian besar berdasarkan pengaruh genetik. Gen Disrupted in schizophrenia 1 (DISC1) yang terkait dengan skizofrenia juga mempengaruhi neuroplastisitas. Gen DISC1 mengatur proses pertumbuhan, ekspansi, dan migrasi neuritik dalam perkembangan otak. Neuregulin 1 (NRG 1) merupakan gen kandidat yang terlibat dalam skizofrenia dan berperan dalam mengatur plastisitas sinaptik dalam skizofrenia. Gen ini dapat menyebabkan defisit kognitif akibat neuroplastisitas yang tidak normal. Gen "Akt1" juga ditemukan memainkan peran penting dalam neuronogenesis di hipokampus. Tingkat Akt yang terfosforilasi ditemukan rendah pada pasien dengan skizofrenia. Gen Human Dystrobrevin Binding Protein 1 (DTNBP1) juga terkait dengan skizofrenia dan diketahui menentukan kemampuan kognitif secara umum. Polimorfisme satu nukleotida dalam gen DTNBP1 mempengaruhi kemampuan kognitif pada pasien dengan skizofrenia. Studi asosiasi genom penuh pada populasi Irlandia mengungkapkan asosiasi gen Zinc finger protein 804A (ZNF804A) dengan skizofrenia. Gen ini diketahui mengatur kaitan korteks prefrontal dorsolateral dengan hipokampus dan mempertahankan tempat pengikatan dengan beberapa faktor neurotropik. Studi asosiasi genom serupa juga mengungkapkan keterlibatan gen inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain 3/4 (ITIH3/4), calcium voltage-gated channel subunit alpha1C (CACNA1C), dan Serologically defined colon cancer antigen 8 (SDCCAG8) dalam skizofrenia, yang terlibat dalam modulasi berbagai sirkuit saraf dan kemungkinan mempengaruhi kognisi (Tripathi et al., 2018).

Pada penelitian sebelumnya mengenai overekspresi D2 striatum, telah diajukan bahwa sinyal dopamin berlebihan pada striatum dapat menyebabkan penurunan dopamin pada korteks dan gejala kognitif yang berkaitan. Hipotesis dopamin akibat aktivasi berlebihan reseptor D2 pada jalur mesolimbik berperan pada gejala positif, sedangkan rendahnya kadar dopamin pada mesokorteks menyebabkan timbulnya gejala negatif. Rendahnya dopamin pada jalur nigrostriatal diduga menyebabkan gejala motorik pada sistem ekstrapiramidal (Hany et al., 2023). Berdasarkan penelitian pra-klinis menggunakan model agonist D2 striatal, juga diusulkan bahwa sinyal dopamin striatal yang berlebihan dapat menyebabkan penurunan dopamin korteks dan gejala kognitif yang terkait. Oleh karena itu, tampaknya baik sinyal dopamin yang berkurang maupun berlebihan dapat memiliki efek merugikan pada kognitif, yang mungkin berkontribusi pada kenyataan bahwa kesuksesan dalam mengembangkan pengobatan pengaturan dopamin untuk gejala kognitif skizofrenia masih sangat minim (Hany et al., 2023).

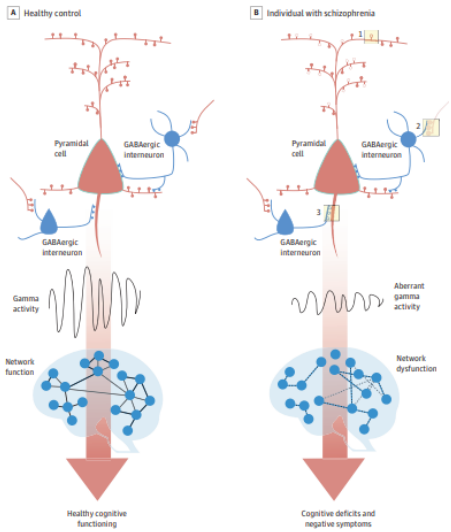
Bukti-bukti menunjukkan bahwa kelainan pada transmisi glutamat juga berkontribusi pada patogenesis skizofrenia, khususnya kognitif dan defisit pengolahan sensorik. Teori ini didasarkan pada kenyataan bahwa glutamatergic N-metil-d-aspartat (NMDA) antagonis, seperti phencyclidine (PCP) dan ketamin, dapat menginduksi psikosis dan menurunkan fungsi kognitif. Penelitian menunjukkan bahwa sistem NMDA memainkan peran kunci dalam neuroplastisitas, sinkronisasi saraf, dan konektivitas sinaptik. Efek utama dari NMDA adalah modulasi GABAergik ke interneuron yang dianggap terkait pada fungsi kognitif. Disfungsi dari NMDA berkaitan dengan patogenesis skizofrenia. Hal ini juga terkait penurunan sinyal brain-derived-neurotrophic factor (BDNF). BDNF akan meningkatkan transmisi glutamat dan mengurangi transmisi GABAergik menyebabkan perubahan pada ketahanan hidup neuron dan fungsi sistem saraf pusat. Hal ini juga secara signifikan mengganggu sinkronisasi jaringan interneuron pada skizofrenia, yang kemudian dapat menyebabkan gangguan neuroplastisitas (Luvsannyam et al., 2022). BDNF juga dihubungkan dengan neuroplastisitas hipokampus yang terlibat dalam proses kognitif (Tripathi et al., 2018).

Dalam sistem saraf pusat, neurotransmisi asetilkolinergik secara integral terlibat dalam aspek pembentukan memori, afek, perilaku dan motivasi. Kesemua aspek kognitif tersebut terganggu pada

JHPP
JURNAL HASIL PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN
https://jurnalcendekia.id/index.php/jhpp/
Volume: 1 No: 3 Bulan: Juli Tahun: 2023 | Hal : 161-170

skizofrenia. Fungsi-fungsi kognitif dan perilaku tersebut dimodulasi oleh reseptor asetilkolin α7. Oleh karena itu, berubahnya neurotransmisi asetilkolin dapat berkontribusi untuk gejala kognitif dan perilaku pada skizofrenia. Sistem muskarinik diketahui berhubungan dengan skizofrenia. Pemberian antagonis muskarinik dapat memperberat gangguan kognitif dan gejala positif. Studi post mortem pada skizofrenia menunjukkan adanya penurunan reseptor M1 dan M4 pada hipokampus dan korteks. Pada studi PET juga ditemukan kepadatan reseptor muskarinik dikaitkan dengan gejala kognitif. Reseptor M1 ketika teraktivasi akan melepaskan GABA dan berperan dalam proses belajar dan memori (McCutcheon et al., 2023b).

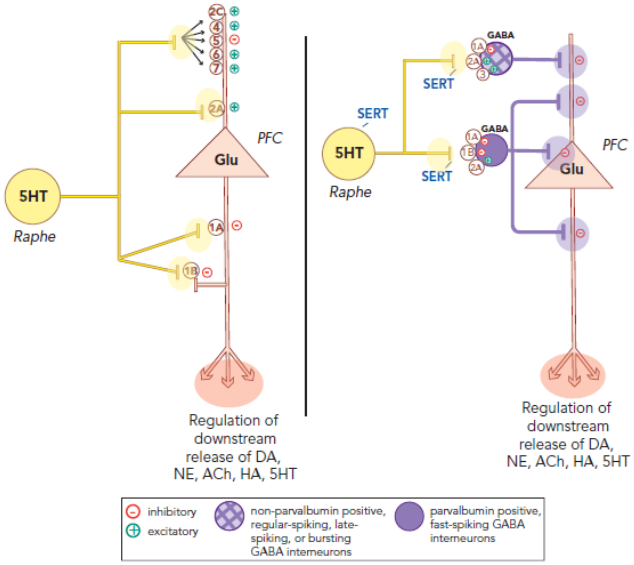
Orellana dan Slachevsky menunjukkan disfungsi korteks prefrontal melalui neuroimaging dan menyimpulkan pasien dengan skizofrenia mempunyai kemampuan yang rendah dalam berpikir konsep, merencanakan, fleksibilitas kognitif, kelancaran verbal, dan kemampuan memecahkan masalah kompleks (Orellana and Slachevsky, 2013). Banyak proses kognitif, seperti memori kerja, didukung oleh osilasi saraf yang disinkronkan, yang disebut osilasi gamma. Pada individu sehat, osilasi saraf dan jaringan fungsional ini telah dikaitkan dengan berbagai kemampuan kognitif. Pada skizofrenia, studi elektrofisiologis secara konsisten telah menunjukkan gangguan sinkronisasi osilasi saraf pada pasien dengan skizofrenia kronis maupun episode pertama psikosis, dan kelainan ini telah dikaitkan dengan gejala kognitif dan negatif. Osilasi ini terjadi sebagai akibat dari keseimbangan yang halus antara kelompok neuron inhibitori dan eksitatorik (Gambar 2). Secara khusus, interneuron GABAergik memainkan peran sentral dalam mengatur pemancaran cepat dari neuron piramidal yang diperlukan untuk generasi ritme frekuensi tinggi ini.



Gambar 2. Sirkuit Korteks, Osilasi Saraf, dan Jaringan Otak pada Skizofrenia (McCutcheon et al., 2020)

Hiperaktivitas dari serotonin diketahui berperan dalam perkembangan skizofrenia (Patel et al., 2014), terutama pada reseptor 5HT2A. Gangguan fungsi serotonin pada gangguan psikotik dapat terjadi karena kelainan neurodevelopemntal pada skizofrenia, hingga neurodegenerasi pada Parkinson (Stahl, 2021). Serotonin mempunyai sedikit reseptor 5HT yang terletak pada saraf serotonin juga (5HT1A, 5HT1B/D, 5HT2B) dan tujuannya untuk meregulasi neuron serotonin presinaps, terutama pelepasan dan penyimpanan serotonin. Reseptor serotonin juga terletak pada postsinaps (reseptor 5HT). Sebagian besar reseptor serotonin terletak pada post-sinaps dan berada pada saraf yang melepaskan berbagai neurotransmiter. Serotonin diketahui dapat meregulasi pelepasan glutamat. Hal ini seperti yang terlihat pada Gambar 3.

JHPP
JURNAL HASIL PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN
https://jurnalcendekia.id/index.php/jhpp/
Volume: 1 No: 3 Bulan: Juli Tahun: 2023 | Hal : 161-170



Gambar 3. Serotonin Meregulasi Pelepasan Glutamat secara Langsung dan Tidak Langsung (Stahl, 2021)

Reseptor 5HT2A merupakan reseptor yang dapat mempromosikan dan menginhibisi pelepasan neurotransmiter lain. Walaupun 5HT2A selalu bersifat eksitatorik, variabilitas lokasinya di otak menyebabkan reseptor ini dapat meningkatkan dan menghambat pelepasan neurotransmiter lain. Contohnya, reseptor 5HT2A yang terletak pada neuron glutamat, jika tereksitasi, akan meningkatkan pelepasan glutamat. Sebaliknya, reseptor 5HT2A yang terletak di interneuron GABA akan menginervasi neuron glutamat juga, eksitasi pada reseptor 5HT2A akan menyebabkan pelepasan GABA dan menginhibisi glutamat (Stahl, 2021).

Tatalaksana

Pemblokiran selektif D2 oleh antipsikotik telah memberikan dukungan kuat untuk hipotesis dopamin. Beberapa penelitian mengenai antagonis Dopamin D2 berhubungan dengan gangguan perhatian pada skizofrenia usia lanjut dan penurunan kemampuan memori bekerja (Conn et al., 2020). Namun, peran reseptor dopamin lainnya dalam skizofrenia masih belum jelas. Reseptor D1 dan D2 dilaporkan memiliki efek yang berlawanan pada molekul sinyal intraseluler dan seringkali memiliki efek fisiologis yang berbeda. Reseptor D1 korteks prefrontal terlibat dalam memori kerja. Reseptor D3 secara dominan ditemukan di wilayah limbik yang mengatur ingatan, emosi, dan motivasi. Reseptor D3 diduga berhubungan dengan fungsi kognitif. Sejauh ini, hanya sedikit artikel tentang efek agonis dopamin pada peningkatan kognitif dalam skizofrenia. Dalam uji coba acak terkontrol, pramipexole, agonis D3 dopamin, ditambahkan selama maksimal 12 minggu pada pengobatan antipsikotik yang sedang berjalan. Uji coba tersebut tidak menemukan perbedaan dalam kognisi antara kelompok pramipexole dan kelompok plasebo. Dalam uji coba acak terkontrol lainnya dengan DAR-0100A, agonis reseptor dopamin-1, pengobatan intermiten selama 3 minggu dengan dosis 0,5 atau 15 mg atau plasebo tidak menunjukkan efek pengobatan yang signifikan pada domain memori kerja dalam *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia* (MATRICS). Oleh karena itu, tidak ada bukti yang cukup untuk mendukung efikasi agonis dopamin atau agen untuk peningkatan kognitif pada pasien dengan skizofrenia (Hsu et al., 2018).

Telah diusulkan berbagai agen beragam yang bekerja melalui neurotransmitter untuk peningkatan kognitif nonsosial. Sebagian besar penelitian telah difokuskan pada agen glutamat dan

JHPP
JURNAL HASIL PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN
https://jurnalcendekia.id/index.php/jhpp/
Volume: 1 No: 3 Bulan: Juli Tahun: 2023 | Hal : 161-170

kolinergik. Hanya sedikit yang menargetkan neurotransmitter lain seperti serotonin, dopamin, GABA, dan noradrenalin. Namun, berbagai penelitian yang telah dilakukan, belum ada yang secara konsisten berhasil dalam meningkatkan fungsi dan kognitif (Sinkeviciute et al., 2018).

Agen yang paling kuat saat ini adalah yang bekerja pada sistem glutamatergik dimana pada sub-analisis pada agen glutamat menentukan adanya perbaikan sedikit hingga menengah pemberian agonis reseptor AMPA pada memori bekerja. Hanya sedikit penelitian mengenai neurotransmiter lain: inhibitor kolinesterase yang menyebabkan efek kecil dan signifikan. Walaupun pada beberapa penelitian fase II menunjukkan peningkatan fungsi kognitif, namun penelitian ini belum pernah dilakukan pada fase III (Green et al., 2019).

Remediasi Kognitif

Pemberian antipsikotik pada skizofrenia tidak dapat mengembalikan kondisi kognitif. Pemulihan kondisi kognitif pada skizofrenia sangat penting agar dapat kembali ke fungsi pekerjaan sehari-hari. Dibandingkan dengan pendekatan psikofarmaka, intervensi psikososial melalui remediasi kognitif mempunyai hasil yang lebih menjanjikan. Terdapat peningkatan remediasi kognitif dengan berbagai metode. Remediasi kognitif didefinisikan sebagai intervensi berbasis latihan perilaku yang bertujuan untuk meningkatkan proses kognitif (atensi, memori, fungsi eksekutif, kognisi sosial, atau metakognisi) yang bersifat umum dan tahan lama. Remediasi kognitif menggunakan prinsip pembelajaran saintifik dengan tujuan utama meningkatkan luaran fungsional, yang dapat lebih efektif apabila disediakan dalam suatu konteks (formal maupun informal) yang menyediakan dukungan dan kesempatan untuk memperluas fungsi sehari-hari (Bowie, 2019). Terapi remediasi kognitif dikatakan merupakan terapi baku emas untuk gangguan kognitif pada skizofrenia. Pendekatan praktis remediasi kognitif pada pasien skizofrenia dapat berupa berbagai macam bentuk latihan yang bertujuan untuk menentukan ranah kognitif yang menjadi target tumbuhnya neuroplastisitas otak (Eack, 2012).

Remediasi kognitif dapat dibedakan menjadi 2 model utama: kompensasi dan restoratif. Model kompensasi berusaha untuk menghilangkan defisit kognitif yang spesifik, menggunakan kemampuan kognitif yang tersisa dan/atau sumber dari lingkungan. Manipulasi lingkungan merupakan suatu teknik kompensasi dengan tujuan untuk memfasilitasi fungsi kognitif, seperti menyederhanakan tugas pasien. Di sisi lain, model restoratif berdasar pada pengetahuan neurosains, khususnya neuroplastisitas, dan memiliki tujuan untuk mengoreksi defisit yang spesifik, berusaha untuk memperbaiki fungsi spesifik mendasar yang terganggu, menggunakan kapasitas otak untuk berkembang dan memperbaiki dirinya sendiri selama masa hidup. Model restorasi ini menggunakan 2 pendekatan berbeda: bottom up (mulai dengan remediasi dari keterampilan neurokognitif dasar, seperti atensi dan berlanjut ke keterampilan yang lebih kompleks seperti penyelesaian masalah) atau top-down (pendekatan menggunakan keterampilan yang lebih kompleks dengan tujuan meningkatkan domain neurokognitif yang spesifik). Beberapa teknik restorasi menggunakan drill and practice training (percobaan ratusan kali untuk mendorong sistem pembelajaran intrinsik yang dihipotesiskan masih intak pada skizofrenia), untuk mengembalikan fungsi kognitif dan kemungkinan meningkatkan plastisitas neuron (Barlati et al., 2013).

Remediasi kognitif menggunakan beberapa strategi pembelajaran, berupa errorless learning (menghindari kesalahan implisit yang sulit dibedakan dari informasi yang benar dengan mengingat kembali dengan eksplisit), scaffolding (menggunakan kompetensi sebelumnya yang telah dicapai, bantuan diberikan dengan aspek pembelajaran yang baru), massed practice (latihan dengan tugas yang berulang minimal 2-3 kali per minggu untuk mendorong berkembangnya retensi dan aplikasi dari keterampilan), dan strategi pemrosesan informasi (verbalisasi, pengurangan informasi, menyederhanakan tugas menjadi langkah-langkah yang lebih sederhana, strategi mnemonik, kategorisasi, organisasi, dll). Remediasi kognitif dapat diberikan sebagai paket atau dipersonalisasi

JHPP
JURNAL HASIL PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN
https://jurnalcendekia.id/index.php/jhpp/
Volume: 1 No: 3 Bulan: Juli Tahun: 2023 | Hal : 161-170

pada tiap individu tergantung defisitnya. Beberapa remediasi kognitif berfokus pada domain kognitif yang spesifik, sedangkan yang lain secara luas yang melibatkan beberapa domain (Barlati et al., 2013).

Model pendekatan dalam remediasi kognitif ini adalah latihan berulang-ulang dan latihan strategi. Materi remediasi menekankan pada ranah atensi dan memori yang merupakan ranah kognitif dasar dengan menggunakan materi yang mudah didapat dan relatif murah, berupa potongan berita koran, rekaman lagu dan berita, daftar belanja, kartu bergambar dan cerita pendek (Barlati et al., 2013). Remediasi kognitif diketahui akan meningkatkan neuroplastisitas. Hal ini didukung dengan temuan bahwa terjadi peningkatan dan penguatan koneksi saraf yang baru. Peningkatan ini juga dikaitkan dengan peningkatan *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) setelah remediasi kognitif yang efektif (Thorsen et al., 2014).

Terapi Fisik pada Skizofrenia

Terapi elektrokonvulsif (ECT) diketahui merupakan salah satu modalitas tatalaksana pada skizofrenia. Sebuah tinjauan sistematik mengenai terapi ECT pada pasien Asia menemukan defisit kognitif pada skizofrenia masih tidak konsisten antar penelitian. Walaupun ECT sering digunakan di Asia, penelitian mengenai dampaknya ke kognitif masih sangat terbatas. Empat dari 16 penelitian menyatakan adanya gangguan kognitif yang nyata pada beberapa sesi pertama ECT (Ong and Chan, 2022). Pembesaran hipokampus diduga berperan pada gangguan kognitif penggunaan ECT (Argyelan et al., 2021).

Terapi *repetitive Transcranial Magnetic Stimulation* (rTMS) merupakan salah satu terapi aman dan non-invasif yang menginduksi aliran listrik pada korteks serebri melalui perubahan arus magnetik. rTMS dapat mengubah eksitabilitas korteks serebri, aktivitas metabolik otak, plastisitas neuron, dan konektivitas pada beberapa regio otak. rTMS diketahui mempunyai dampak positif pada fungsi eksekutif dan memori bekerja (Jiang et al., 2019).

Skizofrenia adalah suatu gangguan jiwa berat yang dapat menyebabkan disabilitas pada penderitanya. Walaupun berbagai teori telah dikemukakan untuk menjelaskan gangguan yang terjadi pada skizofrenia, teori ketidakseimbangan neurotransmiter dopamin merupakan teori utama yang berperan dalam terjadinya skizofrenia. Walaupun teori ini tidak dapat dijelaskan secara luas pada beberapa kasus, tetapi teori ini juga berlaku pada gangguan kognitif pada skizofrenia. Beberapa teori lain yang menjelaskan terjadinya skizofrenia hingga menyebabkan gangguan kognitif dapat berupa teori neurodevelopmental dan neurodegeneratif.

Pemaparan tentang kerusakan fungsi kognitif mewajibkan kita untuk mengambil langkah. Penurunan fungsi yang terjadi bisa memiliki dua makna, yakni sebagai hasil dari terhambatnya proses pematangan perkembangan kemampuan kognitif atau sebagai perubahan yang neuroprogresif akibat perkembangan penyakit dimana kemampuan tersebut pada dasarnya sudah berfungsi optimal saat usia pra-remaja. Karena itu, strategi remediasi kognitif menjadi salah satu tindakan yang sangat penting untuk dilakukan sebagai intervensi awal pada pasien skizofrenia.

KESIMPULAN

Disabilitas yang terjadi pada skizofrenia disebabkan salah satunya karena adanya gangguan kognitif. Terjadinya gangguan kognitif pada skizofrenia disebabkan karena gangguan neurotransmitter dopamine, glutamat, dan asetilkolin. Hal ini didukung dengan berbagai temuan perbedaan neuroimaging pada pasien skizofrenia dengan individu sehat. Hingga saat ini, belum ada tatalaksana farmakologi yang dapat meningkatkan fungsi kognitif skizofrenia.

Tatalaksana gangguan kognitif pada skizofrenia dapat berupa psikofarmaka dan non-psikofarmaka. Salah satu tatalaksana baku gangguan kognitif skizofrenia adalah remediasi kognitif. Pada remediasi kognitif, dapat diberikan rangsangan untuk menentukan ranah kognitif yang menjadi

target tumbuhnya neuroplastisitas otak. Tatalaksana lain yang dapat meningkatkan fungsi kognitif berupa repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Hingga saat ini, masih dibutuhkan penelitian lebih lanjut mengenai fungsi kognitif pada skizofrenia.

REFERENSI

Dinas Kesehatan Provinsi Bali, 2018. Profil Kesehatan Provinsi Bali 2017.

Geddes, J.R., Andreasen, N.C., Goodwin, G.M. (Eds.), 2020. New Oxford Textbook of Psychiatry, 3rd ed. Oxford University Press.

Kaar, S.J., Natesan, S., McCutcheon, R., Howes, O.D., 2020. Antipsychotics: Mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches based on pathophysiology. Neuropharmacology 172, 107704.

Luvsannyam, E., Jain, M.S., Pormento, M.K.L., Siddiqui, H., Balagtas, A.R.A., Emuze, B.O., Poprawski, T., 2022. Neurobiology of Schizophrenia: A Comprehensive Review. Cureus.

Maslim, R., 2019. Diagnosis Gangguan Jiwa, 3rd ed. Ilmu Kedokteran Jiwa FK Unika Atma Jaya, Jakarta.

McCutcheon, R.A., Keefe, R.S.E., McGuire, P.K., 2023. Correction: Cognitive impairment in schizophrenia: aetiology, pathophysiology, and treatment. Mol. Psychiatry.

Murray, C.J.L., Vos, T., Lozano, R., Naghavi, M., Flaxman, A.D., Michaud, C., Ezzati, M., 2012. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 380, 2197–223.

Owen, M.J., Sawa, A., Mortensen, P.B., 2016. Schizophrenia. The Lancet 388, 86–97.

Pusat Data dan Informasi Kementrian Kesehatan RI, 2019. Situasi kesehatan jiwa di Indonesia.

Stroup, T., Lawrence, R., Abbas, A., Miller, B., Perkins, D., Lieberman, J., 2014. Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders. In: The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychiatry. American Psychiatric Publishing.

Tripathi, A., Kar, S.K., Shukla, R., 2018. Cognitive Deficits in Schizophrenia: Understanding the Biological Correlates and Remediation Strategies. Clin. Psychopharmacol. Neurosci. 16, 7–17.