

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Skizofrenia merupakan penyakit psikiatri serius yang termasuk kedalam 10 penyakit utama penyebab disabilitas di dunia. Penderita skizofrenia secara global diperkirakan antara 13,1-20,19 juta jiwa. Sekitar 70,7% (atau 14,8 juta) kasus berada di rentang usia 25-54 tahun. Asia timur dan asia tenggara membawa jumlah kasus terbesar, masing-masing 7,2 juta dan 4,0 juta jiwa ditahun 2016. Kasus skizofrenia di Indonesia mencapai sekitar 400.000 orang atau sebanyak 1,7 per 1.000 penduduk. Dari 34 provinsi di Indonesia, Sumatera Barat merupakan peringkat ke-9 dengan jumlah gangguan jiwa sebanyak 50.608 jiwa dan prevalensi masalah skizofrenia pada urutan kedua sebanyak 1,9%. Jumlah ini mengalami peningkatan yang signifikan, dari 1,7% pada tahun 2013 menjadi 7% pada tahun 2018. Sedangkan di Kota Padang, prevalensi skizofrenia berjumlah 7,0% jiwa, yang merupakan kota dengan prevalensi tertinggi di Sumatera Barat (Akinola et al., 2023; Chapman, 2023; Charlson et al., 2018; Dinkes Padang, 2022; Kemenkes RI, 2018).

Skizofrenia merupakan gangguan fungsi otak berupa gangguan persepsi, pikiran, perasaan, proses kognitif dan perilaku yang bersifat individual dan unik bagi setiap penderitanya, sehingga penderita kesulitan membedakan antara halusinasi dan kenyataan. Penderita skizofrenia memerlukan antipsikotik jangka panjang dalam tatalaksananya, mulai dari fase akut hingga fase pemeliharaan dan penyembuhan. Antipsikotik yang biasa digunakan terbagi menjadi antipsikotik golongan 1 (antipsikotik tipikal) dan golongan 2 (antipsikotik atipikal). Antipsikotik tipikal bekerja dengan menghambat reseptor dopamin (D2) yang

sering menimbulkan sindroma ekstrapiramidal dan tardive diskinesia. Sedangkan antipsikotik atipikal memiliki afinitas yang rendah terhadap reseptor D2 antagonis, sehingga efek sindroma ekstrapiramidal rendah. Selain itu antipsikotik atipikal ini dapat sekaligus mengatasi gejala negatif, kognitif dan gangguan mood menyebabkan antipsikotik atipikal ini lebih dipilih dalam tatalaksana skizofrenia. Namun obat golongan ini memiliki dampak yang kuat pada mikrobiota usus, yaitu merubah komposisi mikrobiota usus melalui dua hipotesis. Pertama, efek antagonis antipsikotik atipikal pada reseptor neurohormon (serotonin 5-HT_{2c}, muskarinik dan histamin H₁) yang memiliki efek sekunder terhadap asupan makanan. Kedua, antipsikotik atipikal memiliki efek antimikroba langsung yang dapat menghambat secara sempurna pertumbuhan beberapa spesies mikrobiota (Bjornestad et al., 2020; Bretler et al., 2019; Castellani et al., 2022; Gomaa, 2020).

Kondisi disbiosis (gangguan keseimbangan mikrobiota usus) menyebabkan peningkatan kadar lipopolisakarida (LPS) serum dan penurunan *short chain fatty acid* (SCFA). LPS jumlahnya meningkat di sirkulasi akibat transportasi melintasi epitel usus, baik melalui jalur paraseluler melalui celah *tight junction* usus antara dua sel epitel, atau melalui jalur trans seluler akibat penurunan ekspresi *tight junction* pada konsumsi antipsikotik atipikal jangka panjang. Saat ini juga telah dipahami bahwa produk mikrobiota usus yaitu LPS bahkan pada skala pikogram mampu berinteraksi dengan sel imun, memicu reaksi inflamasi tingkat rendah, menyebabkan lepasnya sitokin pro-inflamasi, gangguan persinyalan sel, khusus pada sel β -pankreas menyebabkan resistensi dan penurunan sekresi insulin (Campbell et al., 2023; Ghosh et al., 2020; Grin et al., 2018; Huang et al., 2019; Rohr et al., 2020).

Berdasarkan paparan diatas tergambar bahwa penggunaan antipsikotik atipikal menimbulkan berbagai penyakit mulai dari kondisi gastrointestinal dan metabolisme hingga penyakit imunologi dan neuropsikiatri. Gangguan metabolisme mengakibatkan obesitas, resistensi insulin, dislipidemia dan peningkatan risiko penyakit kardiovaskuler yang dikenal dengan sindroma metabolik. Tingkat obesitas dan diabetes pada pasien skizofrenia lebih tinggi dibandingkan populasi umum. Obesitas dilaporkan pada sekitar 50% pasien, intoleransi glukosa pada 25% pasien, diabetes pada 15% pasien skizofrenia dan prevalensi sindroma metabolik pada populasi dewasa yang mendapat terapi antipsikotik atipikal berada pada rentang 37-63%. Munculnya efek samping ini bahkan sudah terlihat pada 12 minggu penggunaan antipsikotik atipikal, sehingga memperburuk kualitas hidup dan meningkatkan kekambuhan (Chang et al., 2021; Chapman, 2023; Hakami et al., 2022).

Kondisi disbiosis yang ditimbulkan antipsikotik atipikal harus disiasati agar pasien skizofrenia dapat pulih tanpa ada komplikasi. Pengaruh Omega-3 pada mikrobiota usus sudah banyak diteliti namun mekanismenya kurang terdefinisi dengan baik. Omega-3 merupakan asam lemak esensial yang harus diperoleh manusia dari makanan, memiliki potensi manfaat bagi kesehatan manusia. Selain mengubah struktur dan fungsi membran sel, Omega-3 PUFA (*docosahexaenoic acid* (DHA), *eicosapentaenoic acid* (EPA), *alpha-linolenic acid* (ALA), dan *docosapentaenoic acid* (DPA) memberikan efek yang berbeda pada kekebalan usus, toleransi dan pemeliharaan mikrobiota usus (Fu et al., 2021).

Beberapa penelitian pada orang dewasa menunjukkan adanya beberapa perubahan umum pada mikrobiota usus setelah suplementasi Omega-3. Salah satunya adalah penelitian pemberian asam lemak Omega-3 murni (180 mg EPA dan

120 mg DHA per kapsul) per hari selama 2 minggu pada pasien obesitas dapat menurunkan indeks aterogenik, meningkatkan HDL, sensitivitas insulin, dan perbaikan peradangan (hsCRP), serta meningkatkan *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* dan pengurangan bakteri gram negatif. Secara khusus, penurunan *Faecalibacterium* sering dikaitkan dengan peningkatan *Bacteroidetes* dan bakteri penghasil butirrat yang termasuk dalam *Family Lachnospirace* (Shama & Liu, 2020).

Omega-3 PUFA dapat memberikan efek positif dengan mengembalikan komposisi mikrobiota dan meningkatkan produksi senyawa anti-inflamasi, seperti SCFA. Selain itu, kumpulan bukti dalam studi model hewan menunjukkan bahwa interaksi antara mikrobiota usus, asam lemak Omega-3, dan imunitas membantu menjaga integritas dinding usus dan berinteraksi dengan sel imun. Studi pada tikus menunjukkan bahwa Omega-3 dapat memodifikasi mikrobiota melalui produksi dan sekresi *intestinal alkaline phosphatase* (IAP), yang mengarah pada pengurangan jumlah bakteri penghasil LPS, sehingga mengurangi endotoksemia metabolik. Secara khusus, Omega-3 menurunkan disfungsi barier usus dan menurunkan kadar PPAR- γ yang disebabkan oleh iskemia dan cedera reperfusi usus pada model tikus *Sprague dawley*. Penelitian pada manusia dan hewan telah menyoroti kemampuan Omega-3 untuk mempengaruhi *brain-gut-axis* melalui komposisi mikrobiota usus (Fu et al., 2021; Kumar et al., 2022).

Noriega et al (2016) meneliti pengaruh Omega-3 dalam memperbaiki berbagai penyakit pada manusia, termasuk kardiometabolik dan peradangan serta kanker. Diet 600 mg Omega-3 setiap hari selama 14 hari pada laki-laki dewasa usia 45 tahun menurunkan *Faecalibacterium prausnitzii* dan *Akkermansia spp*, serta meningkatkan beberapa bakteri penghasil butirrat. Beberapa manfaat Omega-3 yang berhubungan dengan kesehatan mungkin sebagian disebabkan oleh peningkatan

bakteri penghasil butirat tersebut. Temuan ini dapat menjelaskan efek Omega-3 pada beberapa penyakit kronis dan dapat dijadikan dasar dalam tatalaksana pasien (Noriega et al., 2016).

Zhu X et al. (2021) meneliti efek terapeutik Omega-3 pada mikrobiota usus manusia yang menderita depresi, penyakit kardiovaskuler dan penyakit radang usus (*inflammatory bowel disease*). Hasilnya, Omega-3 yang mengandung 180 mg EPA and 120 mg DHA perhari selama 21 hari dapat meningkatkan persentasi bakteri baik *Lactobacillus*, *Helicobacter*, and *Ruminococcus*, dan menurunkan persentasi *Bacteroides*, *Clostridium*, and *Prevotella*, juga meningkatkan *SIgA* mukosa dan kadar *IL-10* serum serta menurunkan kadar *LPS* serum, *IL-1 β* dan *TNF- α* (Zhu et al., 2021).

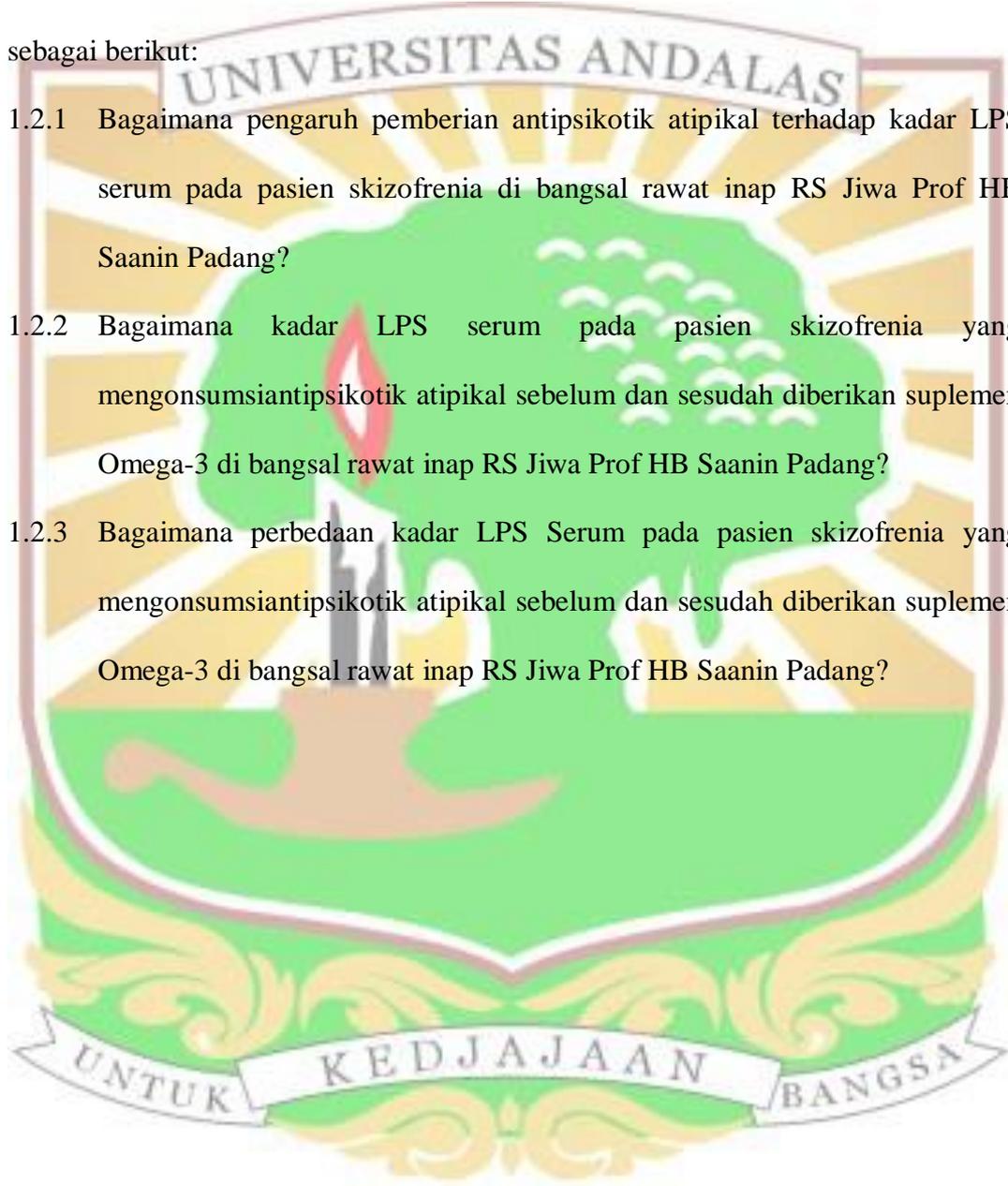
Berdasarkan paparan diatas, terlihat adanya hubungan antara antipsikotik atipikal, mikrobiota usus dan Omega-3. Antipsikotik menyebabkan perubahan komposisi dan jumlah mikrobiota yang menyebabkan peningkatan LPS serum sehingga merangsang terjadinya reaksi inflamasi tingkat rendah yang memiliki berbagai dampak merugikan bagi tubuh. Sementara pemberian Omega-3 dapat mengembalikan kondisi eubiosis, meningkatkan produksi senyawa anti-inflamasi dan menjaga integritas dinding usus. Dengan kata lain, Omega-3 dapat menjadi nutrisi yang berguna dalam pencegahan penyakit yang terkait dengan disbiosis. Namun perubahan mikrobiota usus pada manusia yang terkait dengan Omega-3 masih kurang dipahami, sehingga Joossens et al. (2018) dalam penelitiannya tentang pengaruh Omega-3 terhadap disbiosis pada manusia menyarankan penelitian lanjutan untuk menganalisis hubungan antara Omega-3 dan mikrobiota usus. Oleh karena itu, peneliti ingin meneliti tentang pengaruh pemberian suplemen

Omega-3 terhadap kadar LPS serum pada pasien skizofrenia yang mengonsumsi antipsikotik atipikal di bangsal rawat inap RS Jiwa Prof HB Saanin Padang.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, maka dapat disusun rumusan masalah sebagai berikut:

- 1.2.1 Bagaimana pengaruh pemberian antipsikotik atipikal terhadap kadar LPS serum pada pasien skizofrenia di bangsal rawat inap RS Jiwa Prof HB Saanin Padang?
- 1.2.2 Bagaimana kadar LPS serum pada pasien skizofrenia yang mengonsumsi antipsikotik atipikal sebelum dan sesudah diberikan suplemen Omega-3 di bangsal rawat inap RS Jiwa Prof HB Saanin Padang?
- 1.2.3 Bagaimana perbedaan kadar LPS Serum pada pasien skizofrenia yang mengonsumsi antipsikotik atipikal sebelum dan sesudah diberikan suplemen Omega-3 di bangsal rawat inap RS Jiwa Prof HB Saanin Padang?



1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

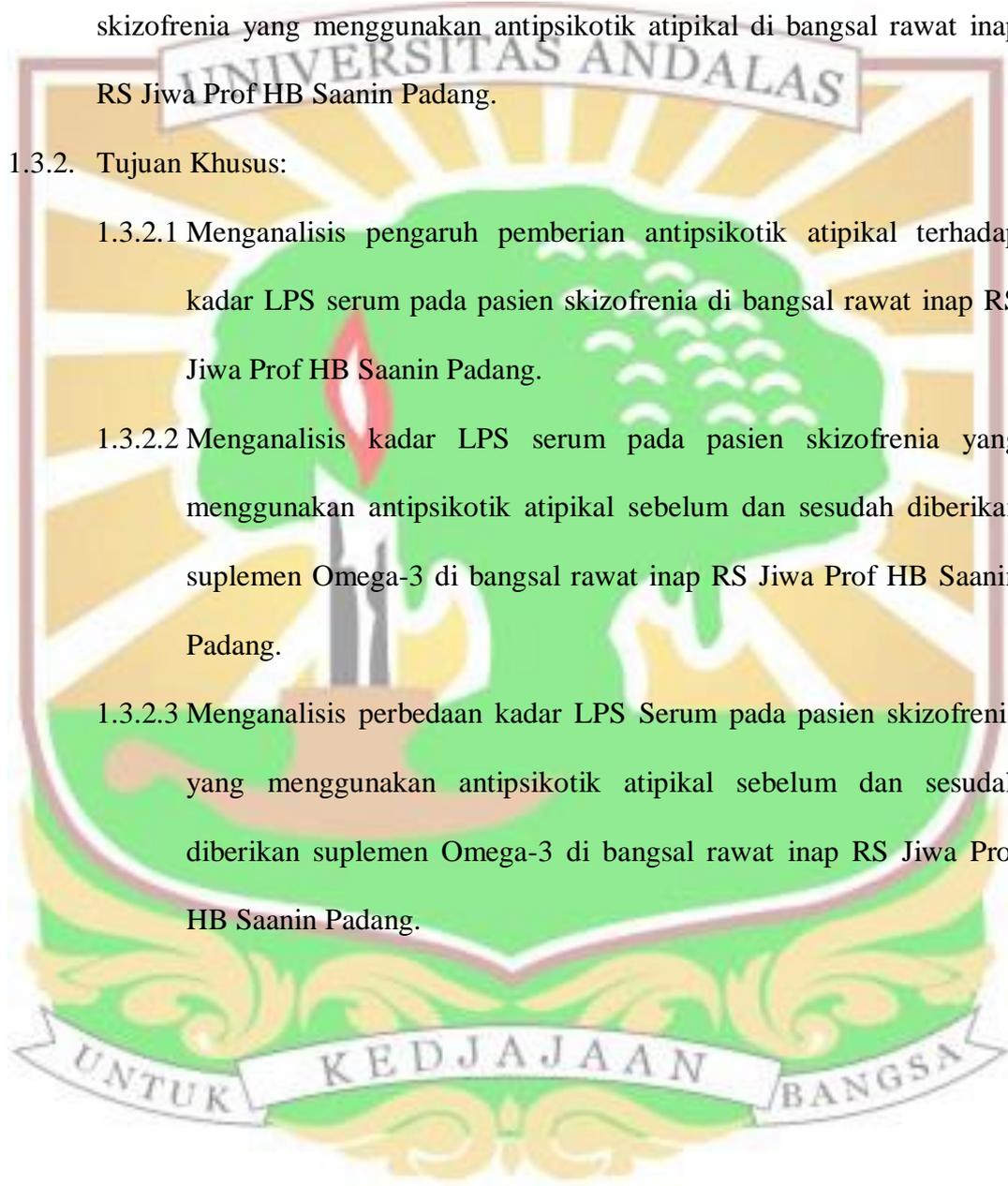
Adapun tujuan umum dari penelitian ini adalah menganalisis pengaruh pemberian suplemen Omega-3 terhadap kadar LPS serum pada pasien skizofrenia yang menggunakan antipsikotik atipikal di bangsal rawat inap RS Jiwa Prof HB Saanin Padang.

1.3.2. Tujuan Khusus:

1.3.2.1 Menganalisis pengaruh pemberian antipsikotik atipikal terhadap kadar LPS serum pada pasien skizofrenia di bangsal rawat inap RS Jiwa Prof HB Saanin Padang.

1.3.2.2 Menganalisis kadar LPS serum pada pasien skizofrenia yang menggunakan antipsikotik atipikal sebelum dan sesudah diberikan suplemen Omega-3 di bangsal rawat inap RS Jiwa Prof HB Saanin Padang.

1.3.2.3 Menganalisis perbedaan kadar LPS Serum pada pasien skizofrenia yang menggunakan antipsikotik atipikal sebelum dan sesudah diberikan suplemen Omega-3 di bangsal rawat inap RS Jiwa Prof HB Saanin Padang.



1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Klinisi

Diharapkan hasil penelitian ini dapat memberikan pandangan baru dalam tatalaksana pasien skizofrenia yang mengonsumsi antipsikotik atipikal jangka panjang dengan memberikan suplemen Omega-3, mengingat besarnya efek samping metabolik yang ditimbulkan akibat disbiosis usus yang dapat menimbulkan reaksi inflamasi tingkat rendah dalam tubuh dengan segala komplikasi yang ditimbulkannya.

1.4.2 Bagi Ilmu Pengetahuan

Memberikan kontribusi bagi ilmu pengetahuan mengenai hubungan penggunaan antipsikotik atipikal terhadap kejadian disbiosis usus dan pengaruh pemberian suplemen Omega-3 terhadap kadar LPS serum. Penelitian ini dapat dijadikan data dasar bagi peneliti selanjutnya untuk melakukan penelitian lebih lanjut tentang pemberian probiotik, prebiotik atau sibiitik, atau zat lain yang memiliki pengaruh terhadap kondisi disbiosis usus akibat penggunaan antipsikotik jangka panjang.

1.4.3 Bagi Masyarakat

Memberikan informasi kepada masyarakat mengenai luasnya pengaruh penggunaan antipsikotik atipikal, salah satunya disbiosis usus yang dapat menimbulkan berbagai komplikasi. Selain itu, dapat mengedukasi masyarakat untuk melakukan monitoring berkala fungsi metabolik pengguna antipsikotik atipikal untuk meningkatkan kualitas hidup pasien skizofrenia.