

Parvalbumin Interneuron Disorders Triggered by Oxidative Stress as a Common Mechanism Causing Schizophrenia in the Elderly: a Literature Review Study

Siswanto^{1*}, Arief Mukti Mindiroeseno²

Politeknik Insan Husada Surakarta, Indonesia

Corresponding Author: Siswanto siswantowp@gmail.com

ARTICLE INFO

Keywords: Interneurons,
Oxidative Stress,
Schizophrenia

Received : 3 November

Revised : 19 November

Accepted: 17 Desember

©2023 Siswanto, Mindiroeseno: This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



ABSTRACT

Schizophrenia is a functional psychosis disorder with main problems in the thinking system and loss of concentration on thought processes, emotions, desires or desires and movement. This is followed by a distortion of reality caused by hallucinations and a division of associations which results in incoherence and inadequate emotions, and psychomotor activity which leads to withdrawal, ambivalence and bizzare attitudes. This research uses a literature review design, namely a type of research carried out by collecting a number of articles or journals that are relevant to the research problem. The results of the study show that changes in antioxidant enzymes in older people are the cause of schizophrenia. Schizophrenia occurs due to an increase in lipid peroxidation products and nitric oxide (NO) and is followed by a decrease in superoxide dismutase activity. Schizophrenia is not related to the activity of glutathione peroxidase and catalase, so it is necessary to administer anti-oxidants to increase the production of free radicals to reduce the symptoms of schizophrenia

Gangguan Interneuron Palvalbumin yang Dipicu oleh Stres Oksidatif Sebagai Mekanisme Umum Penyebab Skizofrenia pada Lansia: Studi Literature Review

Siswanto^{1*}, Arief Mukti Mindiroeseno²

Politeknik Insan Husada Surakarta, Indonesia

Corresponding Author: Siswanto siswantowp@gmail.com

ARTICLE INFO

Kata Kunci: Interneuron, Stres Oksidatif, Skizofrenia

Received : 3 November

Revised : 19 November

Accepted: 17 Desember

©2024 Siswanto, Mindiroeseno: This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Atribusi 4.0 Internasional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



ABSTRAK

Skizofrenia adalah gangguan pada psikosa fungsional dengan permasalahan utama pada sistem berpikir dan hilangnya konsentrasi pada proses berpikir, emosional, hasrat atau keinginan serta gerak. Hal ini diikuti dengan distorsi realitas yang disebabkan oleh halusinasi serta terbaginya asosiasi yang mengakibatkan terjadinya inkoherensi serta emosi inadeguat, dan aktivitas psikomotorik yang mengarah pada penarikan diri, ambivalensi, dan sikap bizzare. Penelitian ini menggunakan rancangan literatur review, yaitu jenis penelitian yang dilakukan dengan mengumpulkan sejumlah artikel atau jurnal yang relevan dengan masalah penelitian. Hasil studi menunjukkan bahwa perubahan enzim antioksidan pada orang tua menjadi penyebab skizofrenia. Skizofrenia terjadi karena adanya peningkatan produk peroksidasi lipid dan nitric oxide (NO) serta diikuti dengan penurunan pada aktivitas superoksida dismutase, adapun skizofrenia tidak berkaitan dengan aktivitas glutathion peroksidase dan katalase, sehingga dibutuhkan pemberian antioksidan dalam meningkatkan produksi radikal bebas dalam menurunkan gejala skizofrenia

PENDAHULUAN

Skizofrenia adalah gangguan pada psikosa fungsional dengan permasalahan utama pada sistem berpikir dan hilangnya konsentrasi pada proses berpikir, emosional, hasrat atau keinginan serta gerak. Hal ini diikuti dengan distorsi realitas yang disebabkan oleh halusinasi serta terbaginya asosiasi yang mengakibatkan terjadinya inkoherenensi serta emosi inadekuat, dan aktivitas psikomotorik yang mengarah pada penarikan diri, ambivalensi, dan sikap bizzare (Sadock, 2019). Prosentase penduduk di dunia yang mengalami skizofrenia mencapai 1%. Gejala pada skizofrenia umumnya muncul pada saat usia dewasa awal atau remaja akhir. Umur penderita skizofrenia umumnya adalah 15-25 tahun untuk laki-laki dan 25-35 pada perempuan, dan pasca 40 tahun jarang terjadi skizofrenia, sehingga pada laki-laki mempunyai prevalensi skizofrenia yang lebih besar jika dibandingkan perempuan. Penderita skizofrenia mencapai 15,2% pada setiap 100.000 penduduk per tahun, adapun untuk para imigran mempunyai risiko yang lebih tinggi yaitu 4,7% dibandingkan dengan penduduk asli. Pasien skizofrenia di Indonesia lebih dari 70% mengikuti perawatan di psikiatri, dan sekitar 1-2% penduduk di Indonesia pernah mengalami skizofrenia dalam hidupnya (Sadock, 2019).

Skizofrenia terjadi dikarenakan adanya kelebihan pada neurotransmisi glutamat, yang diakibatkan oleh aktivitas obat dalam memperlambat subtype reseptor glutamat. Glutamat diartikan sebagai neurotransmitter eksitatorik penting yang terdapat dalam otak. Hipofungsi yang terdapat pada reseptor N-methyl-d-aspartat commit (NMDA) antara neuron GABA-ergik mengakibatkan lemahnya pengaruh yang diberikan oleh inhibitorik terhadap fungsi neuron, sehingga menyebabkan terjadinya skizofrenia. Aktivitas pada GABA-ergik yang mengalami penurunan mengakibatkan terjadinya disinhibisi pada aktivitas glutamatergik, sehingga menjadikan reseptor NMDA dilewati oleh hiperstimulasi neuron korteks (Savushkina et al., 2019). Glutamat mempunyai keterkaitan dengan terjadinya gejala negatif pada saat glutamat lepas dari neuron intrakortikal untuk kemudian mengikat pada reseptor NMDA tanpa efek yang penuh melalui reseptor NMDA karena adanya hipofungsi reseptor. Hipofungsi yang terjadi pada NMDA menjadi penyebab terjadinya inhibisi pada pelepasan GABA yang berakibat pada pelepasan glutamat untuk selanjutnya dapat memberikan pengaruh terhadap aktivitas dopamin pada mesokorteks dan mesolimbik (Savushkina et al., 2019).

Jalur dopamin mesokortikal menjalin komunikasi dengan proyeksi cortical brainstem glutamate melewati internuron piramidal, sehingga dapat mengelola terjadinya pelepasan dopamin pada korteks prefrontal. Hipofungsi maupun hipoaktif yang terjadi pada reseptor NMDA di interneuron GABA kortikal mengakibatkan aktifnya jalur batang otak kortikal menuju VTA dan mengakibatkan terjadinya pelepasan pada glutamat secara berlebihan. Akibat yang ditimbulkan adalah terjadinya stimulasi berlebihan untuk neuron piramidal pada batang otak, sehingga berakibat pada terjadinya inhibisi dalam neuron dopamin mesokortikal. Inhibisi dapat menurunkan terjadinya pelepasan dopamin untuk korteks prefrontal sebagai landasan utama gejala negatif psikosis (Stahl, 2021). Skizofrenia terjadi juga karena adanya mekanisme inflamasi, yaitu

hilangnya aktivitas astroglial, mikroglial, imunologik serta oksidatif disregulasi glutamatergik dan hiperfungsi pada limbik serta frontal (Müller, 2018). Aktivasi pada mikroglia digambarkan melalui efek inhibisi dari antipsikotik tipikal dan atipikal pada saat terlepasnya radikal bebas dan sitokin inflamasi. Radikal bebas adalah molekul yang mempunyai sifat labil dan diproduksi langsung oleh tubuh dalam proses metabolisme. Radikal bebas konsisten untuk mengoksidasi molekul lain dan mampu menghasilkan teroksidasi yang mengakibatkan terjadinya perubahan secara biokimiawi. Stres oksidatif menginduksi beberapa reactive oxygen species (ROS) sebagai penyebab terjadinya kerusakan pada sel. Kerusakan pada sel ini berakibat pada timbulnya berbagai penyakit serta gangguan psikologi yang tidak hanya berbentuk skizofrenia. Peningkatan pada kadar sitokin proinflamasi memberikan gambaran terhadap cairan cerebrospinal dan darah bagi penderita skizofrenia (Perkins, Jeffries & Do, 2020).

Mikroglia yang aktif dapat melepaskan radikal bebas dan sitokin proinflamasi, sehingga mengakibatkan terjadinya degenerasi pada saraf, permasalahan pada white matter serta penurunan pada neurogenesis. Neuron-mikroglia yang mengalami interaksi menjadi penyebab utama pada patofisiologi skizofrenia. Indikator utama imunologi etiopatologi skizofrenia adalah terjadinya aktivasi mikroglia dan inflamasi dalam jaringan otak postmortem, tidak berfungsinya sawar pada darah otak, serta terjadinya peningkatan aktivitas pada retroviral (Laskaris et al., 2021).

Triptofan mengalami perubahan menjadi kynurenine yang disebabkan oleh Indoleamine 2,3-Dioxygenase (IDO) oleh sitokin proinflamasi. Kynurenine adalah antagonis pada reseptor NMDA yang tidak mampu menangkap glutamat, sehingga mengakibatkan tingginya jumlah glutamat pada celan sinap yang berakibat pada kerusakan pada hipokampus atau apoptis. QA yang mengalami peningkatan mempunyai peran besar dalam aktivitas reseptor glutamat (NMDA) melalui proses stimulasi melepaskan glutamat dan menghambat tumbuhnya reuptake glutamat yang terjadi pada sela astrosit serta mengurangi jumlah produksi brainderived neurotropic factor (BDNF) (Febyan et al., 2019).

Sitokin mempunyai pengaruh utama pada proses inflamasi dan infeksi yang menghubungkan antara sistem kekebalan tubuh dengan otak. Usia hidup slet dapat ditingkatkan melalui adanya sitokin, yaitu dengan menghubungkan jaringan saraf dan menginduksi terjadinya apoptosis sel melalui perusakan koneksi pada sitokin pro-inflamasi, termasuk diantaranya adalah interferon (IFN), tumor necrosis factor (TNF) dan interleukins (ILs), yang mempunyai fungsi untuk berkembangnya sistem saraf pusat yang normal serta berperan secara langsung terhadap sel saraf dan memodulasi neurotransmitter peptida. Inflamasi dan gangguan imunitas terjadi karena tidak normalnya kadar sitokin dan dengan minimnya perubahan pada kadar sitokin dapat menyebabkan terjadinya gangguan fungsional (Cai et al., 2020).

TINJAUAN PUSTAKA

Skizofrenia

Skizofrenia adalah gangguan pada psikosa fungsional dengan permasalahan utama pada sistem berpikir dan hilangnya konsentrasi pada proses berpikir, emosional, hasrat atau keinginan serta gerak. Hal ini diikuti dengan distorsi realitas yang disebabkan oleh halusinasi serta terbaginya asosiasi yang mengakibatkan terjadinya inkoherenensi serta emosi inadekuat, dan aktivitas psikomotorik yang mengarah pada penarikan diri, ambivalensi, dan sikap bizzare (Sadock, 2019). Studi menunjukkan bahwa neuron GABA-ergik di hipokampus hilang pada beberapa pasien skizofrenia menunjukkan hubungan antara neuron transmisi asam amino inhibitory gammaaminobutyric acid (GABA) dan patofisiologi skizofrenia. Hal ini disebabkan GABA mengontrol aktivitas dopamin, kehilangan neuron inhibitor GABA-ergik dapat menyebabkan peningkatan aktivitas neuron dopaminergik (Hasler, 2017).

Reseptor serotonin (5-HT) berkaitan erat dengan kejadian skizofrenia. Studi menunjukkan bahwa indole halusinogen seperti LSD (lysergic acid diethylamide) dan meskalin merupakan agonis serotonin (5-HT), yang menyebabkan pencarian halusinogen endogen dalam urin, darah, dan otak pasien skizofrenia. Blokade reseptor 5-HT_{2A} adalah komponen penting dalam mekanisme tindakan utama pengobatan pada antipsikotik atipikal. Obat-obat untuk antipsikotik, terutama obat antipsikotik pada generasi kedua (antipsikotik atipikal), mengikat subtype reseptor 5-HT tertentu, terutama 5-HT_{2A}. Stimulasi reseptor 5-HT_{2A} memicu depolarisasi neuron glutamat dan stabilisasi reseptor (NMDA) pada neuron postsinaps, serta mengontrol pelepasan norepinefrin, dopamin, GABA, glutamat, dan asetilkolin di antara neurotransmitter lainnya di korteks, striatum dan daerah limbik.

(Katzung & J.Trevor, 2015)

Neuroinflamasi Skizofrenia

Skizofrenia terjadi juga karena adanya mekanisme inflamasi, yaitu hilangnya aktivitas astroglial, mikroglial, imunologik serta kosidatif disregulasi glutamatergik dan hiperfungsi pada limbik serta frontal (Müller, 2018). Aktivasi pada mikroglia digambarkan melalui efek inhibisi dari antipsikotik tipikal dan atipikal pada saat terlepasnya radikal bebas dan sitokin inflamasi. Radikal bebas adalah molekul yang mempunyai sifat labil dan diproduksi langsung oleh tubuh dalam proses metabolisme. Radikal bebas konsisten untuk mengoksidasi molekul lain dan mampu menghasilkan teroksidasi yang mengakibatkan terjadinya perubahan secara biokimiawi. Stres oksidatif menginduksi beberapa reactive oxygen species (ROS) sebagai penyebab terjadinya kerusakan pada sel. Kerusakan pada sel ini berakibat pada timbulnya berbagai penyakit serta gangguan psikologi yang tidak hanya berbentuk skizofrenia. Peningkatan pada kadar sitokin proinflamasi memberikan gambaran terhadap cairan cerebrospinal dan darah bagi penderita skizofrenia (Perkins, Jeffries & Do, 2020).

Sitokin pro-inflamasi dan radikal bebas dilepaskan oleh mikroglia yang diaktifkan, yang menyebabkan degenerasi saraf, kelainan white matter, dan penurunan neurogenesis. Interaksi neuron-mikroglia ini mungkin merupakan salah satu komponen yang paling penting dalam patofisiologi skizofrenia. Adanya dasar imunologis etiopatologi skizofrenia dapat ditunjukkan dengan tanda-tanda inflamasi dan aktivasi mikroglia pada jaringan otak setelah kematian, ketidakfungsian sawar darah otak, peningkatan aktivitas retroviral, dan beberapa ciri lainnya (Perkins, Jeffries & Do, 2020). Mikroglia yang aktif dapat melepaskan radikal bebas dan sitokin pro-inflamasi, sehingga mengakibatkan terjadinya degenerasi pada saraf, permasalahan pada white matter serta penurunan pada neurogenesis. Neuron-mikroglia yang mengalami interaksi menjadi penyebab utama pada patofisiologi skizofrenia. Indikator utama imunologi etiopatologi skizofrenia adalah terjadinya aktivasi mikroglia dan inflamasi dalam jaringan otak postmortem, tidak berfungsinya sawar pada darah otak, serta terjadinya peningkatan aktivitas pada retroviral (Laskaris et al., 2021).

Triptofan mengalami perubahan menjadi kynurenine yang disebabkan oleh Indoleamine 2,3-Dioxygenase (IDO) oleh sitokin proinflamasi. Kynurenine adalah antagonis pada reseptor NMDA yang tidak mampu menangkap glutamat, sehingga mengakibatkan tingginya jumlah glutamat pada celan sinap yang berakibat pada kerusakan pada hipokampus atau apoptis. QA yang mengalami peningkatan mempunyai peran besar dalam aktivitas reseptor glutamat (NMDA) melalui proses stimulasi melepaskan glutamat dan menghambat tumbuhnya reuptake glutamat yang terjadi pada sela astrosit serta mengurangi jumlah produksi brainderived neurotropic factor (BDNF) (Febyan et al., 2019).

METODOLOGI

Penelitian ini dirancang untuk melakukan studi literatur, yang merupakan jenis penelitian di mana peneliti mengumpulkan beberapa jurnal atau artikel yang berhubungan dengan permasalahan penelitian. Metode ini digunakan untuk mengungkapkan berbagai teori-teori yang terkait dengan masalah yang dibahas sebagai bahan rujukan saat membicarakan hasil penelitian. Tematik analisis digunakan untuk analisis data. Salah satu metode untuk mendapatkan hasil melalui analisis data adalah analisis tematik, yang bertujuan untuk menemukan pola atau tema melalui data yang dikoleksi oleh penelitian (Braun & Clarke, 2006 dalam Heriyanto, 2018). Tahapan analisis data meliputi membandingkan, menemukan kesamaan di antara beberapa literatur; selanjutnya membandingkan, menemukan perbedaan di antara beberapa literatur, dan terakhir adalah kritik, memberikan penilaian tentang literatur yang telah dikumpulkan dan mengambil kesimpulan

HASIL DAN PEMBAHASAN

Enzim antioksidan skizofrenia yang mengalami perubahan menyebabkan terjadinya skizofrenia pada orang tua. Penderita skizofrenia mengalami peningkatan pada kadar produk peroksidasi lipid dan nitric oxide (NO), sementara penurunan terjadi pada aktivitas superoksida dismutase menurun. Namun, kadar glutation peroksidase dan katalase tidak berpengaruh pada pasien dengan skizofrenia; tingkat glutation peroksidase juga tidak konsisten. Hasil pengukuran juga bertentangan dengan peningkatan, penurunan, atau tidak ada perubahan dalam aktivitas enzim pada pasien skizofrenia. Temuan menarik menunjukkan bahwa tingkat superoksida dismutase tinggi untuk penderita skizofrenia kronis atau bernilai rendah untuk penderita skizofrenia tahap awal yang diberi neuroleptik; ini menunjukkan bahwa promosi mekanisme antioksidan endogen mungkin sebagian menentukan efektivitas neuroleptik (Bai et al., 2019). Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa perubahan biokimia dan gangguan kognitif yang terkait dengan skizofrenia disebabkan oleh perubahan sistem antioksidan. Defisit GSH dapat menyebabkan disfungsi jalur glutamatergik yang bertanggung jawab untuk pembelajaran, memori, dan Long-Term Potentiation (LTP) sebab GSH sudah terbukti memodulasi aktivasi glutamatergik (Bitanihirwe & Woo, 2021).

Nilasium oksida merupakan suatu molekul biologi yang mempunyai fungsi sebagai pemberi pesan, memiliki hubungan dengan fisiologi dan patologi. Nitric oxide adalah radikal bebas yang memiliki sifat pro dan antioksidan. Selain itu, nitric oxide juga memiliki kapasitas untuk memberikan rangsangan serta mediasi pada reaksi pada pelindung oksidan dan oksidasi lipid yang terjadi di membran sel. Menurut Bitanihirwe & Woo (2020), nitrat oksida cepat bereaksi dengan radikal peroksil untuk melindunginya dari penghentian rantai antioksidan. Namun, jika radikal bebas dibiarkan, nitrat oksida mampu memberikan reaksi pada radikal superoksida sebagai pembentukan peroksinitrit yang sangat berbahaya. Studi ilmiah baru-baru ini menunjukkan bahwa nitrat oksida berkaitan dengan kejadian skizofrenia, phencyclidine sebagai antagonis reseptor glutamat NMDA menjadi penyebab terjadinya skizofrenia, yang memiliki gejala positif dan negatif. Efek antagonis phencyclidine juga terbukti dapat menyebabkan pengeluaran nitrat oksida dari sistem saraf. Kemampuan phencyclidine menggambarkan tentang kadmium Nitric oxide yang dapat bekerja pada jalur dopamin dan serotonin; gangguan pada jalur ini terkait dengan aktivasi nitric oxide. Ada aktivasi nitrik oksida pada penderita skizofrenia dalam studi postmortem (Oliveira, Zuardi & Hallak, 2021).

Ada bukti klinis dan praklinis tentang stres oksidatif yang menjadi penyebab secara patologi pada otak pasien skizofrenia yaitu dengan adanya kemungkinan terjadinya mekanisme inflamasi sebagai penyebab terjadinya disfungsi mitokondria, gangguan oligodendrosit, pergeseran epigenetik, hipoaktif NMDA reseptor glutamate, dan kerusakan interneuron gamma-aminobutyric acid GABA. Salah satu sumber stres oksidatif adalah membran saraf, yang memiliki proporsi asam lemak tidak jenuh berganda yang tinggi, yang bertanggung jawab atas patofisiologi skizofrenia. Stres oksidatif adalah ketidakseimbangan antara kemampuan pertahanan antioksidan tubuh dan

produksi spesies oksigen reaktif. Untuk menurunkan gejala pasien skizofrenia, vitamin E harus digunakan karena peningkatan pada oksigen reaktif dan penurunan pada antioksidan (Azzi, 2018).

Tocopherol merupakan jenis inflamator yang kuat dalam menekan laju cyclooxygenase (COX2) untuk menghasilkan prostaglandin. Tocopherol memiliki tingkat aktifitas yang sangat tinggi dalam menekan reaksi inflamasi. Tocopherol memiliki efek yang lebih besar dalam menekan laju inflamasi daripada reaksi inflamasi yang terdiri dari sel epitelial dan sel makrofag. Usia dapat meningkatkan reaksi inflamasi yang disebabkan oleh peningkatan sintesis prostaglandin. Asam aracidonat disintesis lebih cepat pada usia tua, yang berarti lebih banyak nyeri dan inflamasi. Vitamin E memiliki kemampuan untuk menangani reaksi inflamasi dengan menghentikan pembentukan COX2 dan mencegah pemecah fosfolipid membran. Ini mencegah kerusakan sel (Thompson & Cooney, 2020). Produk akhir metabolisme sel otak adalah reaksi peroksidasi lipid, yang mencakup aldehida sitotoksik dan malondialdehid (MDA), yang merupakan ukuran spesifik dan sensitif dari auto-oksidasi lipid. Penyakit neuropsikiatri dapat disebabkan oleh peningkatan pada produksi radikal bebas, ketidakseimbangan menuju kondisi pro-oksidan, dan ketidakseimbangan yang berlangsung lama (Cai et al., 2020).

Tocopherol atau vitamin E memiliki kemampuan untuk memindahkan hidrogen fenolat ke stres oksidatif peroksil dari asam lemak yang tidak jenuh ganda yang sudah terjadi peroksidasi. Pembentukan pada Radikal bebas fenoksi selanjutnya memberikan reaksi pada radikal bebas peroksil berikutnya. Oleh karena itu, dalam reaksi oksidasi yang reversible, α -tokoferol tidak mudah terikat. Rantai samping dan cincin kroman akan mengalami oksidasi untuk menjadi produk non radikal bebas (Thompson & Cooney, 2020). Mekanisme α -tokoferol sebagai antioksidan belum jelas, tetapi Seidel dan Olson (2020) menjelaskan bahwa fungsi biologi utama vitamin E adalah melindungi polyunsaturated fatty acids (PUFA) pada membran. Peroksidasi lipid dapat merusak struktur membran, mempengaruhi fungsi dan permeabilitasnya, menyebabkan kerusakan dan kematian sel dengan cepat. Lipid mengandung banyak PUFA, yang merupakan target utama ROS. Salah satu fungsi biologi utama vitamin E adalah untuk memutuskan rantai proses peroksidasi lipid. Hal ini dilakukan melalui pemberian sumbangan satu atom hidrogen pada setiap gugus OH yang terletak pada cincinnya ke radikal bebas, yang menghasilkan radikal vitamin E yang stabil dan tidak dapat dirusak (Cai et al., 2020). Untuk meningkatkan produksi radikal bebas pada pasien skizofrenia, penambahan antioksidan dibutuhkan dalam meningkatkan antioksidan, yang dapat menurunkan gejala.

Radikal bebas merupakan molekul, atom, atau gugus yang mempunyai satu atau lebih elektron yang tidak mempunyai pasangan pada kulit luarnya, sehingga reaksinya sangat sensitif dan radikal bebas turunan reaktif jenis oksigen (ROS) dan reaktif jenis nitrogen (RNS). Ada banyak jenis radikal bebas, tetapi yang paling umum ditemukan dalam sistem biologis tubuh adalah radikal bebas turunan reaktif jenis oksigen (ROS). Sebagian besar ROS berasal dari paparan beberapa radikal yang berasal dari luar tubuh (ROS eksogen), yang dapat

menyebabkan inflamasi, dan sebagian kecil berasal dari metabolisme sel normal di dalam tubuh. ROS endogen adalah respons fisiologis terhadap produk metabolisme normal tubuh, seperti metabolisme karbohidrat dan protein. Oksigen reaktif yang berasal dari polutan, radiasi, infeksi bakteri, jamur, dan virus yang datang dari luar tubuh adalah paparan. Superoksida ($*O_2$), hidrogen peroksida (H_2O_2), peroksil (ROO^*), singlet oksigen ($1O_2$), oksida nitrit (NO^*), peroksinitrit ($ONOO^*$), dan asam hipoklorit ($HOCl$) adalah contoh oksigen reaktif. Tubuh menghasilkan paling banyak radikal bebas, yaitu superoksida yang diubah menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2). Selama tahap propagasi, radikal hidroksil ($*OH$) mengubah lemak pada membran sel, menyebabkan kerusakan sel (Firth et al., 2021).

Radikal bebas dapat digolongkan sebagai oksidan karena tingginya reaktifitas dan kemampuan untuk menarik elektron serta mengubah molekul menjadi radikal. Namun, tidak seluruh oksidan tergolong dalam radikal bebas karena kemampuannya dalam menarik elektron. Jika radikal bebas bertemu dengan molekul lain, maka akan menghasilkan radikal baru, yang menyebabkan reaksi rantai, yang merusak sel dengan lebih banyak daripada reaksi oksigen (Widayati et al., 2020). Stres oksidatif terjadi ketika produksi ROS lebih besar daripada kemampuan sistem pertahanan antioksidan. Ini dapat terjadi karena peningkatan produksi ROS atau penurunan pertahanan antioksidan. Ketidakseimbangan ini menyebabkan oksidasi biomolekul dan perubahan pada struktur dan fungsi molekul. Tubuh menghasilkan tiga jenis ROS: superoxide anion (O_2^-), hidroksil (OH^-), dan hidrogen peroksida (H_2O_2) (Fatani, Aldawod & Alhawaj, 2020).

KESIMPULAN DAN REKOMENDASI

Skizofrenia adalah gangguan pada psikosa fungsional dengan permasalahan utama pada sistem berpikir dan hilangnya konsentrasi pada proses berpikir, emosional, hasrat atau keinginan serta gerak. Enzim antioksidan skizofrenia yang mengalami perubahan menyebabkan terjadinya skizofrenia pada orang tua. Penderita skizofrenia mengalami peningkatan pada kadar produk peroksidasi lipid dan nitric oxide (NO), sementara penurunan terjadi pada aktivitas superoksida dismutase menurun. Namun, kadar glutathion peroksidase dan katalase tidak berpengaruh pada pasien dengan skizofrenia; tingkat glutathion peroksidase juga tidak konsisten. Hasil pengukuran juga bertentangan dengan peningkatan, penurunan, atau tidak ada perubahan dalam aktivitas enzim pada pasien skizofrenia.

PENELITIAN LANJUTAN

Berdasarkan hasil studi literatur review, penulis dapat memberikan masukan bagi penelitian lanjutan untuk melakukan kajian tentang terapi antidepresan pada skizofrenia yang menunjukkan pengurangan pada risiko tinggi psikosis, relaps psikotik pada skizofrenia dan depresi paska psikotik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih penulis ucapkan kepada pimpinan Politeknik Insan Husada Surakarta yang telah memberikan ijin kepada penulis untuk melaksanakan kegiatan penelitian. Penulis juga tidak lupa mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan dalam pelaksanaan penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Azzi, Angelo. (2018). Many Tocopherol s, One Vitamin E. *Molecular Aspects of Medicine*. 6(1): 92-103. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2017.06.004>.
- Bai, X., Kwok, T.C.Y., Ip, I.N., Woo, J., Chui, M.Y.P., & Ho, F.K.Y. (2019). Physical Restraint Use and Older Patients' Length of Hospital Stay. *Health Psychology and Behavioral Medicine*. 2(1), 160-170. <https://doi.org/10.1080/21642850.2019.881258>.
- Bitanihirwe, B.K and Woo, T.U., (2021). Stres Oksidatif pada Skizofrenia: Pendekatan Terpadu. *Neurosci Biobehav*. 35(3): 878-893. DOI. 101016/j.neubiorev.2021.10.008.
- Cai, Helem Q., Vibeke, S. Catts, Maree J. Webster, Cheerie Gallety, Dennis Liu, Maryanne O'Donnell, Thomas W. Weickert and Cynthia Shannon Weickert. (2020). Increased Macrophages and Changed Brain Endothelial Cell Gene Expression in the Frontal Cortex of People with Schizophrenia Displaying Inflammation. *Molecular Psychiatry*. 25(4): 761-775. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0235-x>.
- Fatani, Bayan Zaid, Razan Abdullah Aldawod, and Fatimah Abdulwahab Alhawaj. (2020). Schizophrenia: Etiology, Pathophysiology and Management: A Review. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine* 69 (6): 2640-46. <https://doi.org/10.12816/0042241>.
- Febyan, S.H.W., Tannika, A and Johannes, H. (2019). Peranan Sitokin pada Keadaan Stress sebagai Pencetus Depresi Role of Cytokines in Stressful Condition as A Trigger for A Depressionl. 6(4): 210-214.
- Firth, J., B. Stubbs, J. Sarris, S. Rosenbaum, S. Teasdale, M. Berk, and A. R. Yung. (2021). The Effects of Vitamin and Mineral Supplementation on Symptoms of Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychological Medicine* 47 (9): 1515-27. <https://doi.org/10.1017/S0033291717000022>.

- Laskaris, L.E., M.A. Di Biase, I. Everall, G. Ghana, A. Christopoulos, E. Skafidas, V.L. Cropley and C Pantelis. 2021. Microglial Activation and Progressive Brain Changes in Schizophrenia. *British Journal of Pharmacology*. 173(4): 666-680. <https://doi.org/10.1111/bph.13364>.
- Muller, Norbert. (2018). Inflammation in Schizophrenia: Pathogenetic Aspects and Therapeutic Considerations. *Schizophrenia Bulletin*. 44(5): 973-82. [https://doi.org/10/1007/s12640-010-9210-2](https://doi.org/10.1007/s12640-010-9210-2).
- Oliveira, M.A., Zuardi, M and Hallak, M. (2021). Family Burden in Schizophrenia: The Influence of age of onset and negative Symptoms. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*. 38(2), p. 96-99. DOI. 10.1590/2237-6089-2021-0082.
- Perkins, Diana O., Clark, D., Jeffries, and Kim Q. Do. (2020). Potential Roles of Redox Dysregulation in the Development of Schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 88(4): 326-336. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.03.016>.
- Sadock, B., Sadock, V., & Ruiz, P. (2019). Schizophrenia spectrum and other Psychotic Disorder. In Kaplan & Sadock's *Synopsis of Psychiatry Behavioural Sciences/Clinical Psychiatry* (11th ed., pp. 300-323). Lippincott Williams & Wilkins.
- Savushkina, S.V., Agureev, L., and Panasova, G.V. (2019). Investigation of copper-doped aluminum composites with ceramic-like oxide coatings corrosion resistance. *Journal of Physics Conference Series*. 1281(1):012067. DOI: 10.1088/1742-6596/1281/1/012067.
- Seidel, T., and Olson, T. (2020). *The Neurobiology of Schizophrenia. The Neurobiology of Schizophrenia*. Elsevier. <https://doi.org/10.1093/med/9780199696758.003.0077>.
- Stahl, S. M., 2021. *Stahl's Essential Psychopharmacology*. New York: Cambridge University Press.
- Thompson, Mika D., and Robert V. Cooney. (2020). The Potential Physiological Role of γ -Tocopherol in Human Health: A Qualitative Review. *Nutrition and Cancer* 72 (5): 808-25. <https://doi.org/10.1080/01635581.2019.1653472>.

Galderisi, Silvana, Armida Mucci, Robert W. Buchanan, and Celso Arango. (2020). Negative Symptoms of Schizophrenia: New Developments and Unanswered Research Questions. *The Lancet Psychiatry*. 5 (8): 664-77. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30050-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30050-6).