

Pengaruh Pemberian Minyak Ikan terhadap Hasil Terapi Pasien Skizofrenia Rawat Inap Berdasarkan Skala PANSS

The Effect of Fish Oil Administration on the Therapeutic Outcome of Schizophrenic Inpatients Based on the PANSS Scale

Warrantia Citta Citti Putri*, Nishia Waya Meray, Indah Woro Utami

Program Studi Farmasi, Fakultas Humaniora dan Kesehatan, Universitas Mulia, Balikpapan, Indonesia

*Email korespondensi: warrantiacittacitti@universitasmulia.ac.id

Abstrak

Pemberian minyak ikan sebagai terapi tambahan skizofrenia dapat menurunkan nilai Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) pada pasien rawat inap di Rumah Sakit Grhasia. Penelitian cross sectional dilakukan dengan pre-test and post-test with control group design, minyak ikan diberikan 2 kali sehari 1 kapsul selama 6 minggu dan skala PANSS digunakan untuk menilai efektifitas terapi. Untuk pengambilan sampel diambil menggunakan metode consecutive sampling dan data yang diperoleh akan dianalisis menggunakan uji-t berpasangan. Hasil penelitian menunjukkan rata-rata 50 poin pada 22 kelompok perlakuan dan rata-rata penurunan sebesar 39,4 poin pada 22 kelompok kontrol. Dapat disimpulkan pemberian minyak ikan sebagai terapi tambahan dalam pengobatan pasien skizofrenia akan memberikan hasil terapi yang lebih baik daripada tidak diberikan tambahan minyak ikan.

Kata Kunci: Minyak Ikan, Skizofrenia, Randomized Control Trial

Abstract

The provision of fish oil as adjuvant therapy in schizophrenic patients can reduce the value of Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in hospitalized patients at Grhasia Hospital. A cross sectional study was conducted with pre-test and post-test with control group design, fish oil was given 2 times a day 1 capsule for 6 weeks and the PANSS scale was used to assess the effectiveness of therapy. The sample was taken using consecutive sampling method and the results obtained will be analysed using the paired t-test. The results showed an average of 50 points in the 22 treatment groups and an average decrease of 39.4 points in the 22 control groups. It can be concluded that giving fish oil as

adjunctive therapy in the treatment of schizophrenia patients will provide better therapeutic outcomes than not given additional fish oil.

Keywords: Fish Oil, Schizophrenia, Randomized Control Trial

Submitted: 24 September 2021 **Accepted:** 27 Desember 2021 **DOI:** <https://doi.org/10.25026/jsk.v3i6.933>

1 Pendahuluan

Prevalensi skizofrenia berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 tertinggi di DI Yogyakarta dan Aceh masing-masing 2,7%. Banyak faktor yang mempengaruhi angka kejadian skizofrenia, antara lain faktor genetik, biologis, biokimia, psikososial, status sosial ekonomi, stress, serta penyalahgunaan obat. Terjadi peningkatan angka kejadian dari tahun 2013 ke tahun 2018 melebihi angka prevalensi nasional [1].

Pada skizofrenia dan gangguan psikotik lainnya, struktur fosfolipid membran sel berubah dan perubahan ini dapat berkontribusi pada berbagai fitur patofisiologi yang diamati pada gangguan psikotik, termasuk transmisi saraf, aktivasi kekebalan, dan pertahanan antioksidan. Hipotesis ini didukung oleh penelitian yang menunjukkan adanya defisiensi *Polyunsaturated Fatty Acid* (PUFA) pada pasien skizofrenia dibandingkan dengan kontrol [2]. Asam lemak tak jenuh ganda omega-3 (ω -3 PUFA) *eicosapentaenoic acid* (EPA) dan *docosahexaenoic acid* (DHA) memainkan peran penting dalam fungsi sel saraf dan transmisi saraf serta reaksi inflamasi dan kekebalan yang terlibat dalam keadaan penyakit neuropsikiatri. Sejumlah besar studi eksperimental dan epidemiologi memberikan dasar yang kuat untuk uji klinis intervensi yang menilai kemanjuran klinis n-3 PUFAs dalam berbagai gangguan neurologis dan psikiatri. Sebagian besar uji coba ini menemukan efek menguntungkan dari suplementasi makanan dengan EPA dan DHA, dan tidak ada masalah keamanan serius yang muncul [3]. Asam lemak omega-3 (asam eikosapentaenoat [EPA] dan asam dokosaheksaenoat [DHA]) dilaporkan memiliki efek pelindung saraf melalui mekanisme seperti penekanan peradangan,

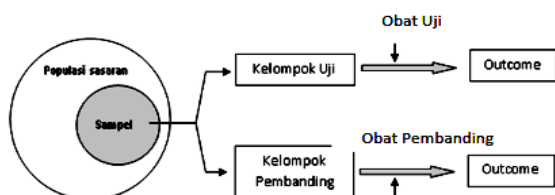
regulasi neurogenesis, dan perlindungan terhadap stres oksidatif. Penelitian sebelumnya menemukan bahwa asupan asam lemak omega-3 dapat meningkatkan kinerja kognitif pada tikus. Beberapa meta-analisis tentang skizofrenia dilaporkan terdapat penurunan kadar asam lemak omega-3 dalam darah sehingga antara asam lemak omega-3 dan gejala kejiwaan memiliki hubungan [4].

Dalam beberapa dekade terakhir, peran PUFA rantai panjang dalam pengobatan beberapa gangguan kejiwaan telah meningkat secara bertahap, sebagaimana dikonfirmasi oleh semakin banyaknya uji coba terkontrol secara acak yang menguji kemanjuran asam lemak esensial, terutama suplementasi omega-3 [5]. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menyelidiki peran asam lemak omega-3 sebagai pengobatan untuk kelompok spesifik gejala psikotik pada gangguan kejiwaan selain skizofrenia. Sejumlah penelitian yang konsisten menyelidiki manfaat PUFA dalam pengobatan gangguan depresi mayor (MDD). Beberapa peneliti menyatakan bahwa dosis tinggi n-3 PUFA (EPA 2.1/hari + DHA 2.5 g/hari) lebih efektif pada gejala depresi. Gejala depresi dan kecemasan sering terjadi pada penderita skizofrenia atau gangguan psikotik lainnya. Atas dasar ini, beberapa penulis menyelidiki efek suplementasi EPA dan DHA pada pasien dengan skizofrenia dan gejala depresi dan kecemasan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa EPA dengan dosis antara 1 dan 4 g/hari berkhasiat dalam mengurangi gejala depresi dan gejala kecemasan pada skizofrenia [2].

Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) adalah skala medis yang digunakan untuk mengukur tingkat keparahan gejala penderita skizofrenia dengan menggabungkan 30 gejala terkait skizofrenia yang berbeda ke dalam satu nilai skala [6]. Saat ini, PANSS adalah

skala yang paling dapat diandalkan pada pasien dengan skizofrenia [7]. Penelitian ini diperlukan untuk mengetahui sejauh mana pengaruh pemberian minyak ikan terhadap outcome terapi pasien skizofrenia dewasa berdasarkan PANSS. Hal tersebut dikarenakan minyak ikan mengandung banyak omega-3 yang membantu mengurangi gejala kekambuhan.

Randomized Controlled Trial (RCT) (Gambar 1) adalah golden standard (baku emas) untuk penelitian eksperimental guna pembuktian kausal (causation). Menurut Sir Ronald Fisher, yang menemukan desain RCT, menciptakan dasar-dasar RCT dengan cara membuat sejumlah petak-petak kecil sebagai unit sampel, kemudian melakukan alokasi random terhadap petak-petak kecil tersebut pada kelompok uji dan kelompok pembanding. Dengan melakukan hal tersebut, semua variabel pengganggu yang berada pada unit sampel akan terdistribusi secara acak pada kelompok uji maupun kelompok pembanding. Sehingga penelitian uji klinik, yang ingin membuktikan efek terapi tertentu terhadap suatu outcome klinik tertentu, pada akhirnya mengadopsi prinsip-prinsip desain eksperimental Fisher [8].



Gambar 1. Desain Randomized Controlled Trial (RCT)

2 Metode Penelitian

2.1 Alat dan Bahan

Alat ukur yang digunakan adalah PANSS yaitu skala tervalidasi yang dapat mengukur gejala positif, gejala negatif dan psikopatologi umum. Untuk bahan minyak ikan yang digunakan adalah 1200 mg minyak ikan yang mengandung 600 mg omega-3 aktif per kapsul yang diproduksi oleh Puritan's Pride Inc. USA dan diperoleh dengan berbelanja online.

2.2 Prosedur

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental yang menggunakan sampel setelah memenuhi kriteria inklusi (pasien yang didiagnosis skizofrenia dengan data karakteristik yang lengkap, laki-laki dan perempuan, rentang usia 25-60 tahun, pasien ataupun keluarga yang mewakili bersedia ikut dalam penelitian ini dan merupakan pasien di Rumah Sakit Grhasia) dan kriteria eksklusi (pasien yang memiliki riwayat kekambuhan lebih dari 7 kali rawat inap di Rumah Sakit Grhasia yang tercatat di rekam medik, Wanita hamil dan ibu menyusui, hipersensitif terhadap minyak ikan, dan pasien yang memiliki penyakit komplikasi yang dapat mempengaruhi hasil penelitian).

Kemudian dilakukan pembagian sampel menjadi 2 kelompok (kelompok kontrol dan kelompok perlakuan) kemudian diobservasi selama 6 minggu/pasien yang dirawat di rumah sakit sejak didiagnosa oleh psikiater berdasarkan PANSS. Pemilihan pengambilan sampel menggunakan metode consecutive sampling yaitu objek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang dipilih menjadi sampel. Pengambilan pasien dilakukan pada bulan Januari-Februari 2013 dan didapatkan 22 pasien untuk masing-masing kelompok, sedangkan pasien dirawat inap untuk melihat pengaruh pemberian minyak ikan menggunakan PANSS.

Tahapan penelitian ini dimulai dengan seluruh pasien rawat inap yang menjadi subjek penelitian, keluarga pendamping yang setuju akan menandatangani *informed consent*. Kemudian semua subjek penelitian diperiksa gejala positif, gejala negatif dan gejala psikopatologi umum menggunakan PANSS yang dilakukan oleh psikiater setempat pada hari ke 0.

Selama pasien dirawat inap di Rumah Sakit Grhasia, kelompok kontrol tidak diberikan minyak ikan sedangkan kelompok perlakuan diberikan 1200 mg ikan. Minyak yang mengandung 600 mg omega-3 aktif pada kelompok perlakuan diperiksa kembali gejala positif, gejala negatif dan gejala psikopatologi umum menggunakan PANSS yang dilakukan oleh psikiater pada hari terakhir pasien dirawat di rumah sakit.

Selanjutnya dilakukan pengolahan data yang terdiri dari klasifikasi data kemudian dilanjutkan dengan analisis data yang meliputi PANSS pada awal dan akhir penelitian. Data yang dianalisis adalah perbandingan antara selisih *pre-test* dan *post-test* nilai PANSS kelompok kontrol menggunakan uji *t-test independent* dan untuk penurunan nilai PANSS yang terjadi pada masing-masing kelompok menggunakan uji *paired t-test*. Penelitian ini menggunakan 0,5 untuk toleransi kesalahan.

3 Hasil dan Pembahasan

Diketahui bahwa minyak ikan merupakan cairan yang mengandung asam lemak omega-3, EPA, DHA, dan prekursor eikosanoat tertentu yang dikenal untuk kesehatan jantung dan memiliki manfaat kesehatan lainnya. Bukti terbaru mendukung pentingnya asam lemak tak jenuh ganda dalam fungsi otak dan aksi suplementasinya dalam gangguan kejiwaan.5 Nutrisi ini yaitu EPA dan DHA tidak diproduksi secara alami oleh tubuh manusia, tetapi sangat penting untuk menjaga fungsi otak normal termasuk kinerja kognitif, fungsi perilaku, dan pembeda antara kenyataan dan fantasi. Saat ini mulai muncul bukti-bukti yang menyatakan bahwa terdapat penurunan asam lemak tak jenuh ganda di membran pada pasien skizofrenia. Hal ini menyebabkan beberapa penelitian untuk mengevaluasi efektivitas penambahan asam lemak omega-3 dalam modifikasi membran fosfolipid dan pengobatan skizofrenia [9].

Penurunan tingkat PUFA omega-3 dan omega-6 telah ditemukan di otak pasien skizofrenia. Peningkatan peroksidasi lipid (degradasi oksidatif) yang ditemukan pada pasien skizofrenia juga telah dihipotesiskan dapat meningkatkan kerusakan dan metabolisme PUFA [10].

Hasil nilai PANSS pada awal dan akhir rawat inap pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan diberikan pada Tabel 1. Hasil dari penelitian ini adalah rata-rata selisih nilai PANSS (Tabel 2) yang dihitung secara manual dan dibandingkan dengan t tabel satu pihak (1,68) diperoleh t hitung sebesar 1,884. Berdasarkan nilai signifikansi 0,045 diperoleh hasil selisih nilai PANSS kelompok intervensi lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hal ini juga terjadi pada review yang

dilakukan oleh Balasubramanian, ia menyatakan bahwa bukti awal penderita skizofrenia mengalami perbaikan gejala ketika diberikan asam lemak omega-3. Asam lemak omega-3 memainkan peran penting dalam fungsi otak, serta pertumbuhan dan perkembangan normal [11]. Jamilian dan rekannya juga menyatakan bahwa selama 8 minggu dilakukan suplementasi, mereka menemukan bahwa tambahan omega-3 dapat meningkatkan kemanjuran antipsikotik konvensional dalam mengurangi gejala skizofrenia. Reaksi efek yang merugikan jarang terjadi, dan ketersediaan omega-3 menjadikan zat ini sebagai suplemen potensial dalam pengobatan skizofrenia yang lebih baik [12].

Tabel 1. Nilai PANSS

n	Kontrol			Perlakuan		
	Nilai PANSS Awal	Nilai PANSS Akhir	Selisih	Nilai PANSS Awal	Nilai PANSS Akhir	Selisih
	1	59	54	5	69	40
2	55	35	20	82	31	51
3	105	44	61	99	49	50
4	86	38	48	103	34	69
5	63	39	24	98	35	63
6	62	34	28	99	39	60
7	70	38	32	114	34	80
8	53	31	22	86	32	54
9	68	83	-15	116	39	77
10	96	36	60	87	35	52
11	83	37	46	80	40	40
12	101	42	59	92	46	46
13	101	55	46	93	35	58
14	48	37	11	81	36	45
15	121	34	87	82	43	39
16	103	60	43	78	33	45
17	78	37	41	89	38	51
18	97	37	60	87	38	49
19	67	34	33	46	31	15
20	97	41	56	66	36	30
21	97	44	53	95	33	62
22	87	40	47	105	39	66

Tabel 2. Rata-Rata Selisih Nilai PANSS

Kelompok	Total Sampel	Selisih Nilai PANSS	
		Mean ± SD	Sig.
Kontrol	22	39,4 ± 4,824	0,045
Perlakuan	22	50 ± 3,652	

Suplementasi asam lemak omega-3 mengurangi tingkat konversi ke psikosis dan memperbaiki gejala positif dan negatif serta fungsi global pada remaja dengan risiko sangat tinggi untuk psikosis. Suplementasi asam lemak

omega-3 juga dapat memperbaiki gejala negatif dan fungsi global pada pasien skizofrenia episode pertama, tetapi meningkatkan sebagian besar subskala PANSS total atau umum pada pasien kronis. Pasien dengan dasar PUFA (terutama DHA) rendah dalam darah lebih responsif terhadap intervensi asam lemak omega-3 [13].

Selain itu, Zugno dan kawan-kawan juga melakukan penelitian dengan menguji hipotesis bahwa asam lemak tak jenuh ganda omega-3 mencegah perubahan biokimia pada hewan yang mengalami model skizofrenia yang diinduksi ketamin. Suplementasi omega-3 menunda efek ketamin pada tingkat neurotrophin brain-derived neurotrophic factor (BDNF), indikator perlindungan asam lemak ini. Sebaliknya, desain eksperimental ini menghasilkan tingkat interleukin yang serupa, yang menunjukkan bahwa suplemen dan perlakuan ketamin tidak berpengaruh pada parameter ini. Hasil tersebut dapat disebabkan oleh mekanisme kerja ketamin pada sistem kekebalan tubuh. Data ini memperkuat peran penting pola makan kaya asam lemak tak jenuh ganda dalam mencegah perkembangan penyakit, meningkatkan kebutuhan akan pengetahuan tentang mekanisme omega-3 yang menghasilkan efek tersebut. Menurut penelitian sebelumnya dan mempertimbangkan penelitian saat ini, kami dapat menyarankan peran profilaksis omega-3 terhadap hasil gejala yang terkait dengan skizofrenia. Efek klinis yang signifikan diperoleh pada pasien dengan penggunaan PUFA omega-3 sebagai adjuvan daripada terapi tunggal [14], [15].

Menurut review yang dilakukan oleh Akter dan kawan-kawan, secara keseluruhan, menyatakan bahwa terdapat manfaat yang potensial dari suplementasi, dan risiko efek samping yang rendah, sehingga beberapa dokter dapat memilih untuk menambahkan omega-3 PUFA ke regimen obat saat ini dengan harapan pengendalian gejala yang lebih baik pada skizofrenia [10]. Begitu juga review yang dilakukan oleh Rhonda dan kawan-kawan ikut menguatkan penjelasan terkait suplementasi minyak ikan. Mereka menjelaskan bahwa terdapat bukti pendukung terkait mekanisme dimana EPA mengatur pelepasan serotonin dengan menghambat produksi prostaglandin E2 dan DHA dalam mengontrol fungsi serotonin dengan meningkatkan fluiditas membran sel

saraf. Hal ini menjelaskan kadar vitamin D, EPA, dan DHA yang tidak mencukupi yang dikombinasikan dengan adanya faktor genetik, akan menyebabkan aktivasi dan fungsi serotonin yang disfungsi dan menjadi salah satu mekanisme yang mendasari terjadinya gangguan neuropsikiatri dan depresi sehingga optimalisasi dalam pemberian suplemen vitamin D, EPA, dan DHA dapat membantu mencegah dan memodulasi keparahan disfungsi pada otak [16].

4 Kesimpulan

Kelompok pasien yang mendapatkan minyak ikan sebagai terapi adjuvan mengalami penurunan nilai PANSS yang lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol. Rata-rata pasien rawat inap mengalami penurunan efek gejala umum semakin baik bila diberikan minyak ikan sebagai terapi adjuvan. Sehingga dapat disimpulkan bahwa pemberian minyak ikan pada penelitian ini berpengaruh menurunkan nilai PANSS.

5 Etik

Etik penelitian diperoleh dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan, Universitas Gadjah Mada dengan Nomor SK: KE/FK/61/EC.

6 Daftar Pustaka

- [1] S. Zahnia and D. Wulan Sumekar, "Kajian Epidemiologis Skizofrenia," *Majority*, vol. 5, no. 5, pp. 160-166, 2016.
- [2] P. Bozzatello, E. Brignolo, E. De Grandi, and S. Bellino, "Supplementation with Omega-3 Fatty Acids in Psychiatric Disorders: A Review of Literature Data," *J. Clin. Med.*, 2016.
- [3] M. E. Berger *et al.*, "Omega-6 to omega-3 polyunsaturated fatty acid ratio and subsequent mood disorders in young people with at-risk mental states: A 7-year longitudinal study," *Transl. Psychiatry*, vol. 7, no. June, pp. 1-6, 2017.
- [4] K. Satogami, S. Takahashi, S. Yamada, S. Ukai, and K. Shinosaki, "Omega-3 fatty acids related to cognitive impairment in patients with schizophrenia," *Schizophr. Res. Cogn.*, vol. 9, no. January, pp. 8-12, 2017.
- [5] P. Bozzatello, M. L. De Rosa, P. Rocca, and S. Bellino, "Effects of omega 3 fatty acids on main dimensions of psychopathology," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, no. 17, pp. 1-29, 2020.
- [6] M. J. Obermeier, "The Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia: An

- Established Rating Instrument in Need of Clarification," *Dissertation*, 2012.
- [7] M. Obermeier *et al.*, "Is the PANSS used correctly? A systematic review," *BMC Psychiatry*, 2011.
- [8] A. Triyono, "Newsletter PTTK&EK," *War. LPM*, vol. 1, no. 13, pp. iii-v, 2012.
- [9] M. Areda, "The role of omega-3 fatty acids in the treatment of schizophrenia through modification of membrane phospholipids," *Thesis*, p. 50, 2016.
- [10] K. Akter *et al.*, "A review of the possible role of the essential fatty acids and fish oils in the aetiology, prevention or pharmacotherapy of schizophrenia," *J. Clin. Pharm. Ther.*, vol. 37, no. 2, pp. 132-139, 2012.
- [11] N. Balasubramanian, "Omega 3 Fatty Acids: An Adjunct for Schizophrenia," *Int. J. Heal. Sci. Res.*, vol. 3, no. February, pp. 1-6, 2013.
- [12] H. Jamilian, H. Solhi, and M. Jamilian, "Randomized, placebo-controlled clinical trial of omega-3 as supplemental treatment in schizophrenia," *Glob. J. Health Sci.*, vol. 6, no. 7, pp. 103-108, 2014.
- [13] M. C. Hsu, Y. S. Huang, and W. C. Ouyang, "Beneficial effects of omega-3 fatty acid supplementation in schizophrenia: Possible mechanisms," *Lipids Health Dis.*, vol. 19, no. 1, pp. 1-17, 2020.
- [14] A. I. Zugno *et al.*, "Effects of omega-3 supplementation on interleukin and neurotrophin levels in an animal model of schizophrenia," *An. Acad. Bras. Cienc.*, vol. 87, no. 2, pp. 1475-1486, 2015.
- [15] G. Grosso *et al.*, "Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders: A comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials," *PLoS One*, vol. 9, no. 5, 2014.
- [16] R. P. Patrick and B. N. Ames, "Vitamin D and the omega-3 fatty acids control serotonin synthesis and action, part 2: Relevance for ADHD, bipolar disorder, schizophrenia, and impulsive behavior," *FASEB J.*, vol. 29, no. 6, pp. 2207-2222, 2015.