

PENGARUH TERAPI TAMBAHAN ASAM FOLAT DAN KOBALAMIN TERHADAP GEJALA SKIZOFRENIA KRONIK

Betty Hidayati, Aris Sudiyanto, Moh. Fanani

Pascasarjana Kedokteran Keluarga Universitas Sebelas Maret

Abstract: Folic Acid, Cobalamin, Symptoms, Schizophrenia. Schizophrenic patients have low levels of folic acid and cobalamin. Deficiency of folic acid and cobalamin can cause neurological and psychiatric disorders. Supplementation of folic acid and cobalamin may provide therapeutic benefits through different mechanisms of current treatment regimens. To assess the effectiveness of additional therapies of folic acid and cobalamin in improving the negative symptoms and length of stay of chronic schizophrenic patients. This study was an experimental study with randomized controlled trial group, pre-post test design. The intervention group had significant PANSS score improvement in positive symptoms ($p = 0,01$), negative symptoms ($p = 0,004$), general psychopathologies ($p = 0,01$) and PANSS total score ($p = 0,014$) subscales. ONE-WAY ANOVA statistic analysis result shows significant reduction in all four subscales ($p = 0,000$). Adding folic acid and vitamin B₁₂ as adjuvant therapy with standard antipsychotic medication effective in reducing chronic schizophrenia symptoms.

Keywords: Folic Acid, Cobalamin, Symptoms, Schizophrenia

Abstrak: Folic Acid, Cobalamin, Symptoms, Schizophrenia. Pasien skizofrenia mempunyai kadar asam folat dan kobalamin yang rendah. Defisiensi asam folat maupun kobalamin dapat menyebabkan gangguan neurologis dan psikiatrik. Suplementasi asam folat dan kobalamin dapat memberikan manfaat terapeutik melalui mekanisme yang berbeda dari rejimen pengobatan saat ini. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh terapi tambahan asam folat dan kobalamin terhadap gejala pasien skizofrenia kronis. Studi ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan *randomized controlled trial group, pre-post test design*. Pada kelompok intervensi didapatkan perbaikan skor PANSS yang signifikan pada subskala gejala positif ($p=0,01$), gejala negatif ($p=0,004$), psikopatologi umum ($p=0,01$) dan PANSS total ($p=0,014$). Hasil analisis *ONE-WAY ANOVA* didapatkan adanya penurunan yang signifikan ($p=0,000$) pada keempat subskala tersebut. Penambahan asam folat dan kobalamin sebagai terapi tambahan pada terapi antipsikotik standar efektif dalam memperbaiki gejala skizofrenia kronis.

Kata Kunci: Folic Acid, Cobalamin, Symptoms, Schizophrenia

PENDAHULUAN

Menurut penelitian di berbagai negara, prevalensinya pada populasi umum berkisar 1% (Howes and Murray,

2014). Di Indonesia angka kejadian skizofrenia mencapai 1,7 per 1000 penduduk Indonesia atau sekitar 400.000 orang (Depkes, 2014).

Sebuah studi oleh Silver (2000) pada 644 pasien psikotik yang dirawat melaporkan bahwa 78.3% pasien penderita skizofrenia mengalami defisiensi vitamin B₁₂. Beberapa studi dengan jelas menunjukkan kontribusi asam folat, vitamin B₁₂ dan homosistein pada perubahan metabolisme karbon tunggal dan perannya dalam psikopatofisiologi skizofrenia. Serum dan RBC (*Red Blood Cell*) folat pada pasien penderita skizofrenia secara signifikan lebih rendah daripada kelompok kontrol (Ahmad, 2011).

Wang et.al. tahun 2016 melakukan penelitian metaanalisis mengenai hubungan antara serum folat dan risiko skizofrenia. Penelitian menggunakan data *PubMed*, *Embase*, dan *Web of Science*. Hasil metanalisis menunjukkan adanya hubungan antara serum folat dan risiko skizofrenia yang signifikan dengan model penelitian random ($p=0.001$, $I^2=90.3$). Penelitian menunjukkan bahwa penurunan serum asam folat berhubungan dengan faktor risiko skizofrenia ($p=0.001$)

Folat dan vitamin B₁₂ dibutuhkan pada metilasi homosistein menjadi metionin maupun sintesis SAM (*S-adenosylmethionine*). *S-adenosylmethionine* terlibat dalam berbagai reaksi metilasi melibatkan protein, fosfolipid, DNA (*deoxyribonucleic acid*), dan metabolisme neurotransmitter. Baik defisiensi asam folat maupun vitamin B₁₂ dapat menyebabkan gangguan neurologis dan psikiatris. Teori menyatakan bahwa cacat dalam proses metilasi merupakan dasar biokimia utama *neuropsychiatry* akibat defisiensi vitamin ini. Defisiensi folat secara spesifik mempengaruhi metabolisme pusat monoamin dan memperburuk gangguan psikiatri (García-

Miss et.al., 2009). Tingginya kadar homosistein dalam darah telah dikaitkan dengan beberapa gangguan psikiatri dan neurodegeneratif termasuk depresi, skizofrenia, penyakit Alzheimer, dan penyakit Parkinson (Bottiglieri, 2009) yang terkait dengan defisiensi folat dan vitamin B₁₂ (García-Miss et.al., 2009).

Menurut penelitian yang dilakukan Patel et.al. (2014) terhadap 7678 pasien skizofrenia didapatkan 4269 patients (55,7%) mengalami 1 gejala negatif. Menurut penelitian yang dilakukan Patel et.al. (2015) terhadap 1609 pasien skizofrenia yang menjalani rawat inap, menyimpulkan bahwa gejala negatif berhubungan dengan durasi rawat inap yang lebih panjang. Menurut penelitian Oshima et.al. (2003) terdapat hubungan yang signifikan antara gejala negatif dengan lama rawat inap pasien skizofrenia. Akan sampai saat ini belum ada terapi yang efektif untuk mengatasi gejala negatif (Miyamoto et.al., 2005).

Teori saat ini menyatakan bahwa proses biokimia metilasi dasar neuropsikiatri adalah defisiensi folat dan kobalamin. Hal ini telah dibuktikan dari beberapa studi klinis dan eksperimental. Reaksi penting yang menghubungkan folat dan vitamin B₁₂ pada proses metilasi dikatalisis oleh enzim metionin sintetase. Reaksi ini terbentuk dari gugus metil *5-methyltetrahydrofolate* (MTHF) yang ditransfer ke homosistein untuk membentuk metionin dan tetrahydrofolate (gambar 1). Sintesis *de novo* metionin memerlukan vitamin B₁₂ yang terlibat langsung pada transfer metil kelompok sintesis *S-adenosylmethionine* (SAM), satu-satunya donor metil dalam berbagai reaksi metilasi melibatkan protein, fosfolipid dan amina biogenik. Produk dari semua reaksi metilasi adalah S-

adenosylhomocysteine (SAH), yang dengan cepat dimetabolisme menjadi homosistein (Sarah, 2011).

Homosistein dihasilkan sepenuhnya dari siklus metilasi. Defisiensi folat dan vitamin B₁₂ menyebabkan efek pada sintesis metionin. Penelitian Stabler menunjukkan bahwa plasma total homosistein meningkat signifikan pada keadaan defisiensi folat dan vitamin B₁₂ sebagai akibat dari penurunan aktivitas metionin sintetase dan kegagalan pembentukan *methylate* homosistein secara efektif (Sarah, 2011).

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan *randomized controlled trial, pre-post test design*. Populasi target dari penelitian ini adalah pasien skizofrenia kronik yang menjalani rawat inap di RSJD Surakarta. Sampel pada penelitian ini adalah 30 pasien skizofrenia kronik untuk kelompok intervensi dan 30 pasien skizofrenia kronik pada kelompok kontrol. Gejala skizofrenia dinilai dengan instrumen PANSS. Perhitungan jumlah sampel berdasarkan rumus besar sampel. Teknik sampling menggunakan simple random sampling. kriteria inklusi: Pasien skizofrenia yang telah mengalami gangguan minimal selama 2 tahun. Pasien mendapat pengobatan antipsikotik kombinasi risperidon – chlorpromazine. Pasien yang menjalani rawat inap di RSJD Surakarta, usia 21-50 tahun. Keluarga pasien bersedia mengikuti penelitian dan menandatangani surat persetujuan. Kriteria eksklusi: Keluarga tidak bersedia mengikuti penelitian. Analisis data menggunakan uji T tidak berpasangan untuk mengetahui keefektifan intervensi.

HASIL PENELITIAN

Tabel 1

Karakteristik Demografi Subyek Studi

Variabel	Kelompok Intervensi	Kontrol	Nilai p
Jenis kelamin :			0,07
• Laki-laki	19/30 (63,33%)	11/30 (36,67%)	
• Perempuan	11/30 (36,67%)	19/30 (63,33%)	
Umur (<i>mean</i>)	36,77 ± 9,06	34,53 ± 5,86	0,262
Pendidikan :	3/30 (10%)	8/30 (26,67%)	0,425
• Tidak sekolah	7/30 (23,33%)	8/30 (26,67%)	
• SD	8/30 (26,67%)	7/30 (23,33%)	
• SMP	11/30 (36,67%)	7/30 (23,33%)	
• SMA/SMK	1/30 (3,33%)	0/30 (0%)	
• PT			
Pekerjaan :			0,065
• Bekerja	16/30 (53,33%)	8/30 (26,67%)	
• Tidak bekerja	14/30 (46,67%)	22/30 (73,33%)	
Status pernikahan :	9/30 (30%)	5/30 (16,67%)	0,360
• Menikah	21/30 (70%)	25/30 (83,33%)	
• Tidak menikah			

Karakteristik demografi subjek studi didapatkan pada kelompok intervensi subjek dengan jenis kelamin laki-laki (63,33%) lebih banyak dari pada perempuan (36,67%). Subjek kelompok kontrol lebih banyak perempuan (63,33%) dari pada laki-laki (36,67%), sedangkan untuk total laki-laki dan perempuan sama banyak (masing-masing 50%). Untuk variabel umur, umur rata-rata kelompok intervensi (36,77 ± 9,06) sedikit lebih tua daripada umur rata-rata kelompok kontrol. Pada variabel pendidikan, didapatkan pada kelompok intervensi lebih banyak lulusan SMA/SMK (36,67%), sedangkan untuk lulusan Perguruan Tinggi (3,33%), SMP (26,67%), SD (23,33%) dan subjek

yang tidak sekolah (10%). Untuk kelompok kontrol sama banyak antara yang tidak sekolah dengan lulusan SD (masing-masing 26,67%), SMP (23,33%), dan SMA (23,33%).

Pada variabel pekerjaan, didapatkan pada kelompok intervensi lebih banyak yang bekerja (53,33%) daripada yang tidak bekerja (46,67%). Pada kelompok kontrol lebih banyak yang tidak bekerja (73,33%) daripada yang bekerja (26,67%). Untuk total lebih banyak yang tidak bekerja (60%). Pada variabel status pernikahan, didapatkan pada kelompok intervensi lebih banyak yang tidak menikah (70%) daripada menikah (30%), untuk kelompok kontrol juga lebih banyak yang tidak menikah (83,33%) daripada yang menikah (16,67%), sedangkan untuk total subjek juga lebih banyak yang tidak menikah (76,67%).

Berdasarkan tabel 1 dilakukan uji komparatif terhadap karakteristik demografik kedua kelompok. Dengan uji tersebut didapatkan tidak ada perbedaan yang bermakna antara kelompok intervensi dan kelompok kontrol pada jenis kelamin ($p=0,07$), umur ($p=0,262$), pekerjaan ($p=0,065$), status pernikahan ($p=0,360$) dan tingkat pendidikan ($p=0,425$). Uji ini dilakukan agar data yang didapat memenuhi syarat untuk dilakukan uji statistik berikutnya.

Tabel 2
Nilai Rata-Rata (*mean*) Skor PANNS
***Pretest* Pada Kelompok Intervensi Dan**
Kontrol

Variabel	Kelompok		Nilai p
	Intervensi (n = 30)	Kontrol (n = 30)	
PANNS	22,5 ± 5,87	24,89 ± 6,61	0,228
gejala positif	22,47 ± 9,12	25,33 ± 8,11	0,203
gejala negatif	40,83 ± 11,31	43 ± 13,17	0,497
psikopatologi umum	7,83 ± 2,28	8,07 ± 2,82	0,970
risiko agresi	93,13 ± 21,95	101,5 ± 23,22	0,157
PANNS total			

Pada skor PANSS *pretest* dilakukan uji beda, dari dua kelompok dapat dilihat adanya perbedaan tidak bermakna nilai rata-rata skor PANNS *pretest* baik gejala positif ($p=0,228$), gejala negatif ($p=0,203$), psikopatologi umum ($p=0,497$), agresi ($p=0,970$), maupun skor total ($p=0,157$).

Tabel 3
Nilai Rata-Rata (*Mean*) Skor PANNS
***Posttest* Pada Kelompok Intervensi Dan**
Kontrol

Variabel	Kelompok		Nilai p
	Intervensi (n = 30)	Kontrol (n = 30)	
PANNS gejala positif	10,77 ± 2,42	15,6 ± 3,59	0,001
PANNS gejala negatif	13,47 ± 9,07	20,27 ± 7,23	0,001
PANNS psikopatologi umum	23,1 ± 7,27	31,3 ± 7,03	0,001
PANNS risiko agresi	3,67 ± 0,92	4,9 ± 1,12	0,001
PANNS total	51,1 ± 17,83	72,00 ± 14,52	0,001

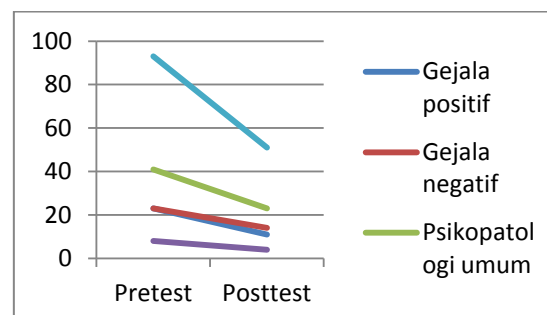
Dari skor PANSS *posttest* dilakukan uji beda terhadap kelompok intervensi dan kelompok kontrol, pada

dua kelompok didapatkan perbedaan bermakna nilai rata-rata skor PANNS *posttest* baik gejala positif ($p=0,001$), gejala negatif ($p=0,001$), psikopatologi umum ($p=0,001$), agresi ($p=0,001$), maupun skor total ($p=0,001$).

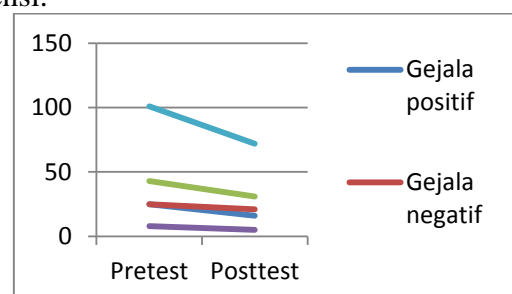
Tabel 4
Nilai Rata-Rata (*mean*) Selisih Skor PANNS *Pretest-Posttest* Pada Kelompok Intervensi Dan Kontrol

Variabel	Kelompok		Nilai p
	Intervensi (n = 30)	Kontrol (n = 30)	
PANNS gejala positif	12 ± 5,75	8,23 ± 4,27	0,01
PANNS gejala negatif	8,59 ± 5,73	5,03 ± 3,99	0,004
PANNS psikopatologi umum	18,07 ± 10,89	11,2 ± 9,09	0,01
PANNS risiko agresi	4,07 ± 2,25	3,1 ± 2,41	0,114
PANNS total	42,03 ± 21,61	29,83 ± 15,01	0,014

Pada tabel 4 didapatkan nilai rata-rata (*mean*) selisih skor PANNS *pretest-posttest* pada kelompok intervensi lebih besar daripada kelompok kontrol pada semua variabel. Analisa statistik menggunakan uji t tidak berpasangan karena sebaran data semua variabel tersebar normal. Didapatkan perbedaan nilai rata-rata (*mean*) selisih skor PANNS *pretest-posttest* antara kelompok intervensi dan kelompok kontrol yang signifikan terdapat pada skala gejala positif ($p=0,01$), skala gejala negatif ($p=0,004$), skala psikopatologi umum ($p=0,001$) dan skor PANNS total ($p=0,014$). Sedangkan pada skala risiko agresi, perbedaan nilai rata-rata selisih skornya tidak signifikan ($p=0,114$).



Grafik 1 Penurunan nilai rata-rata skor PANNS total dan subskala antara *pretest* dan *posttest* pada kelompok intervensi.



Grafik 2 Penurunan nilai rata-rata skor PANNS total dan subskala antara *pretest* dan *posttest* pada kelompok kontrol.

Selanjutnya dilakukan uji *One-Way ANOVA* nilai rata-rata selisih skor PANSS *posttest* subskala gejala positif, negatif, psikopatologi umum, dan PANSS total kelompok intervensi. Dari hasil uji statistik didapatkan selisih skor PANSS yang bermakna pada keempat subskala (gejala positif, negatif, psikopatologi umum, dan PANSS total) dengan nilai $p=0,000$.

PEMBAHASAN

Pada studi ini jenis kelamin laki-laki didapatkan sama banyak dengan perempuan, masing-masing 50%. Skizofrenia adalah sama-sama prevalensinya antara laki-laki dan wanita. Tetapi, dua jenis kelamin tersebut menunjukkan perbedaan dalam onset dan perjalanan penyakit. Laki-laki mempunyai

onset skizofrenia yang lebih awal daripada wanita. Beberapa penelitian telah menyatakan bahwa laki-laki adalah lebih mungkin daripada wanita untuk terganggu oleh gejala negatif dan bahwa wanita lebih mungkin memiliki fungsi sosial yang lebih baik daripada laki-laki. Pada umumnya, hasil akhir untuk pasien skizofrenia wanita adalah lebih baik daripada pasien skizofrenia laki-laki (Sadock, Kaplan, and Grebb, 2010).

Usia rata-rata pasien skizofrenia pada studi ini adalah $35,65 \pm 7,65$. Onset skizofrenia sering terjadi pada masa remaja atau dewasa awal (Sinaga, 2007). Pada studi ini, sebagian besar pasien skizofrenia berpendidikan rendah dan menengah. Bahkan, yang tidak bersekolah cukup besar yaitu 18,33%. Adanya gejala-gejala gangguan skizofrenia terutama gejala negatif dan gangguan kognitif berdampak buruk bagi tingkat pendidikan pasien skizofrenia. Pada studi yang dilakukan Palmer et.al. (1997) didapatkan hanya 27 % pasien skizofrenia yang secara neuropsikologi normal. Hal ini menandakan defisit kognitif pada pasien skizofrenia adalah signifikan. Defisit kognitif berkontribusi terhadap terjadinya perburukan fungsi. Tidak hanya berpengaruh pada tingkat pendidikan, kesulitan dalam menjaga semangat kerja dan hubungan sosial, hidup mandiri dan mendapatkan ketrampilan dalam program rehabilitasi menyebabkan disabilitas pada pasien skizofrenia (Green et.al. 2006).

Pada studi ini didapatkan pula sebagian besar pasien skizofrenia tidak bekerja, yaitu sebesar 60%. Tidak bekerjanya pasien skizofrenia berkaitan dengan tingkat sosioekonomi. Dalam literatur dijelaskan bahwa sebagian besar pasien skizofrenia berada dalam kelompok

sosioekonomi rendah. Hal tersebut dijelaskan oleh hipotesis pergeseran ke bawah (*downward drift hypothesis*) yang menyatakan bahwa pasien skizofrenia bergeser ke kelompok sosioekonomi yang lebih rendah atau gagal keluar dari kelompok sosioekonomi rendah akibat gangguannya. Suatu penjelasan alternatif adalah hipotesis akibat sosial (*social causation hypothesis*) yang menyatakan bahwa stres yang dialami oleh anggota kelompok sosioekonomi rendah berperan dalam perkembangan skizofrenia (Kaplan, Sadock & Grebb, 2010).

Pada studi ini juga didapatkan 76,67% pasien skizofrenia tidak menikah. Individu yang didiagnosis dengan skizofrenia 60-70% tidak pernah menikah (Sinaga, 2007). Status menikah pada umumnya merupakan faktor yang mendukung untuk prognosis yang lebih baik pada pasien skizofrenia. Sedangkan sebaliknya pasien skizofrenia yang tidak menikah dikaitkan dengan prognosis yang lebih jelek berkaitan dengan seringnya rawat inap, besarnya tingkat bunuh diri, kualitas hidup yang lebih jelek, tingkat depresi yang lebih banyak dan disabilitas sosial yang lebih berat (Nyer et.al., 2010; Kaplan, Sadock & Grebb, 2010).

Pada studi ini, berdasarkan penilaian dengan PANNS didapatkan perbedaan yang signifikan dibanding kelompok kontrol dalam perbaikan gejala positif, gejala negatif, psikopatologi umum dan skor total. Hasil ini sesuai dengan hasil studi oleh Levine dan kolega (2006) yang melaporkan terjadinya perbaikan gejala skizofrenia baik gejala positif, gejala negatif maupun skor total. Penelitian tersebut dilakukan pada 42 pasien skizofrenia dengan hiperhomosisteinemia yang dilakukan di Israel dengan

memberikan terapi tambahan asam folat plus vitamin B₁₂.

Terapi dengan menggunakan asam folat dan vitamin B₁₂ sebenarnya lebih dikaitkan dengan perbaikan gejala negatif. Pada studi RCT (*Randomized Control Trial*) oleh Roffman et.al. (2013) yang dilakukan terhadap 140 pasien skizofrenia dengan diberikan terapi tambahan asam folat 2 mg dan vitamin B₁₂ 400 mcg. Pada studi ini didapatkan perbaikan signifikan pada gejala negatif, sedangkan perubahan gejala positif dan skor total tidak berbeda secara signifikan dengan kelompok terapi yang lain.

Pada studi yang dilakukan penulis, tidak hanya gejala negatif yang mengalami perbaikan, namun pula gejala positif dan psikopatologi umum. Hal ini dipengaruhi oleh antipsikotik yang digunakan oleh subyek. Selama ini, antipsikotik dihubungkan dengan perbaikan yang besar dalam gejala positif dan sedikit perbaikan atau malah memperburuk gejala negatif. Berdasarkan literatur, tingkat respon individu dengan gangguan skizofrenia dalam perbaikan gejala negatif setelah diberikan asam folat dan vitamin B₁₂ dipengaruhi oleh variasi genetik sehingga mempengaruhi absorpsi. Gen MTHFR-677C>T dan FOLHI-484T telah dikaitkan dengan perbaikan gejala negatif (Roffman, 2013).

Perbaikan gejala negatif juga dikaitkan dengan meningkatnya kadar asam folat setelah diberikan terapi tambahan asam folat dan vitamin B₁₂. Pada penelitian oleh Donald C. Goff (2004) didapatkan kadar serum folat yang rendah berhubungan signifikan dengan gejala negatif skizofrenia. Mekanisme yang mendasari hal tersebut ada beberapa kemungkinan, seperti rendahnya masukan gizi folat, aktivitas GCPII (Glutamate

Carboksipeptidase II) yang rendah, pengaruh merokok dan keterlibatan folat dalam sintesis neurotransmitter. Studi lanjutan diperlukan untuk mengklarifikasi temuan tersebut (Arrol et.al., 2014).

Dalam literatur lain disebutkan mekanisme folat memperbaiki gejala negatif dan meningkatkan neuroplastisitas tidak jelas, karena folat berperan banyak dalam perkembangan dan fungsi otak. Mekanisme yang diduga terlibat seperti sintesis neurotransmitter, pemeliharaan DNA, modulasi konsentrasi dopamin prefrontal dengan metilasi katekol-O-metil-transferase (COMT), dan modulasi ekspresi gen dan neurogenesis (Goff, 2013).

Terdapat mekanisme yang mencoba menjelaskan peran folat dalam memperbaiki gejala negatif yaitu melalui derivatnya, L-metilfolat. MTHFR (metilen tetrahidrofolat reduktase) mengubah folat menjadi L-metilfolat. L-metilfolat beraksi untuk memodulasi sintesis monoamine melalui 3 tahap proses. Yang pertama, L-metilfolat membatu formasi kofaktor penting yaitu tetrahidro bioppterin (BH₄). Kedua, BH₄ mengaktifasi enzim tirosin hidroksilase dan triptofan hidroksilase. Ketiga, tirosin berikatan dengan tirosin hidroksilase kemudian akhirnya diubah menjadi dopamin dan norepinefrin, sedangkan triptofan berikatan dengan triptofan hidroksilase kemudian akhirnya diubah menjadi serotonin (Stahl, 2008).

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Bouaziz et.al. (2010) penurunan kadar homosistein secara signifikan berkaitan dengan keparahan gejala negatif skizofrenia. Song et.al. (2014) dalam penelitiannya mendapatkan korelasi negatif antara homosistein dan kadar asam folat. Dimana kadar homosistein dapat

diturunkan dengan suplementasi asam folat dan vitamin B₁₂.

Pada studi yang dilakukan oleh penulis didapatkan tidak ada perbedaan signifikan dalam perbaikan gejala agresi. Hal ini menurut penulis disebabkan subyek yang terlibat dalam studi ini sudah cukup tenang atau kurang agresi sebelum diberikan terapi. Dengan demikian, setelah diberikan antipsikotik dan terapi tambahan folat dan vitamin B₁₂ maka perbaikan gejala agresi yang dinilai PANNS hanya sedikit.

KESIMPULAN DAN SARAN

Asam folat dan kobalamin diberikan sebagai terapi tambahan pada terapi antipsikotik standar pasien skizofrenia. Dari studi yang telah dilakukan dapat diambil simpulan bahwa penambahan asam folat dan kobalamin sebagai adjuvan pada terapi antipsikotik standar efektif dalam memperbaiki gejala negatif dan *length of stay* pasien skizofrenia kronis. Berdasarkan hasil studi ini diperlukan adanya studi lanjutan dengan desain studi yang mengendalikan faktor-faktor perancu : gaya hidup, status gizi serta faktor genetik dan memperhatikan kadar asam folat dan vitamin B₁₂, sehingga mendapat hasil yang lebih baik pada studi penambahan asam folat dan vitamin B₁₂ pada pasien skizofrenia.

DAFTAR RUJUKAN

Ahmad et.al. 2011. *Folate and vitamin B₁₂ status in schizophrenic patients*. Department of Nutrition and Biochemistry, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Anderson SW, et.al. 2004. Predicting inpatient length of stay with the

expanded version of the brief psychiatric rating scale. *Psychiatric Serv*; 55: 77-9.

- Arrol, M.A.; Wilder, R & Neil, J. 2014. *Nutritional Interventions for The Adjunctive Treatment of Schizophrenia: A Brief Review*. *Nutrition Journal* 2014, 13:91
- Biancospino B, et.al. 2004. *The BPRS-E as predictor of length of stay in a residential facility*. *Psychiatric Serv*; 55(1): 77-9.
- Bouaziz N, et.al. 2010. *Plasma homocysteine in schizophrenia: Determinants and clinical correlations in Tunisian patients free from antipsychotics*. *Psychiatry Research* 179 (2010) 24–29.
doi:10.1016/j.psychres.2010.04.008.
- Bottiglieri T, 2009. *Homocysteine and folate metabolism in depression*. *ProgNeuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*; 29: 1103–12.
- Colasanti A., et.al. 2010. *Hospitalization, and Aggressive Behaviours in Acutely Hospitalized Patients with Psychotic Exacerbation*. *Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health*, 2010, 6, 72-78.
- Depkes RI. 2014. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013. Jakarta : Departemen Kesehatan RI.
- García-Miss et.al. 2010. *Folate, homocysteine, interleukin-6, and tumor necrosis factor alfa levels, but not the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, are risk factors for schizophrenia*. *Journal of Psychiatric Research* 44 (2010) 441–446.

- Goff et al., 2004. *Folate, homocysteine, and negative symptoms in schizophrenia*. Food and Behaviour Research No SC034604.
- Goff, D.C. 2013. *Future Perspectives on The Treatment of Cognitive Deficits and Negative Symptoms in Schizophrenia*. World Psychiatry 2013;12:99–107.
- Green, M.F. 2006. *Cognitive Impairment and Functional Outcome in Schizophrenia and Bipolar Disorder*. J Clin Psychiatry; 67 (suppl 9) : 3-8.
- Levine SZ, et.al., 2006. *Homocysteine-Reducing Strategies Improve Symptoms in Chronic Schizophrenic Patients with Hyperhomocysteinemia*. BIOL PSYCHIATRY 2006;60:265–269
- Miyamoto et.al. 2005. *Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs*. Mol Psychiatry. 2005;10(1):79-104.
- Nyer, M; Kasckow, J; Fellow, I; et.al. 2010. *The relationship of marital status and clinical characteristics in middle-aged and older patients with schizophrenia and depressive symptoms*. Annals of Clinical Psychiatry. 2010;22(3):172-179.
- O’Leary et.al. 2011. *Vitamin status, dietary intake and length of stay in a sample of elderly rehabilitation patients*. J Nutr Health Aging. 15:485–9.
- Oshima I., Mino Y., dan Inomata Y. 2003. *Institutionalisation and schizophrenia in Japan: social environments and negative symptoms Nationwide survey of in-patients*. British Journal Of Psychiatry, 183, 50-56.
- Patel et.al. 2014. *Investigation of negative symptoms in schizophrenia with a machine learning text-mining approach*. www.thelancet.com
- Patel et.al. 2015. *Negative symptoms in schizophrenia: a study in a large clinical sample of patients using a novel automated method*. BMJ Open 2015;5:e007619. doi:10.1136/bmjopen-2015-007619
- Roffman JL, et.al., 2013. *A Randomized Multi-Center Investigation of Folate Plus B₁₂ Supplementation in Schizophrenia*. JAMA Psychiatry; 70(5): 481–489. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.900.
- Sadock BJ, Kaplan HI, Grebb JA. 2010. *Sinopsis Psikiatri Ilmu Pengetahuan Prilaku Psikiatri Klinis Jilid 1*. Jakarta: Binarupa Aksara.
- Sarah et.al., 2011. *Cerebral folate deficiency: A neurometabolic syndrome? Elsevier Molecular Genetics and Metabolism 104 (2011) 369–372*.
- Sinaga BR. 2007. *Skizofrenia dan Diagnosis banding*, Jakarta :12-137
- Stahl, S.M. 2008. *L- Methylfolate : A Vitamin for Your Monoamine*. J. Clin Psychiatry 69:9 September 2008.
- Wang D, et.al. 2016. *Serum folate levels in schizophrenia: A meta-analysis*. Elsevier Psychiatry Research 235-83–89.