

TESIS

**PERANAN POLIMORFISME GEN TRANSPORTER DOPAMIN
DAT rs393795 (SLC6A3)
PADA KEJADIAN SINDROM EKSTRAPIRAMIDAL
PASIEEN SKIZOFRENIA**

Disusun dan Diajukan oleh

**dr. Ahyani Muslimin
C106216102**



**DEPARTEMEN ILMU KEDOKTERAN JIWA
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**PERANAN POLIMORFISME GEN TRANSPORTER DOPAMIN
DAT rs393795 (SLC6A3)
PADA KEJADIAN SINDROM EKSTRAPIRAMIDAL
PASIEN SKIZOFRENIA**

KARYA AKHIR

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis

**Program Studi
Ilmu Kedokteran Jiwa**

Disusun dan Diajukan oleh:

AHYANI MUSLIMIN

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JIWA
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2021

LEMBAR PENGESAHAN

**PERANAN POLIMORFISME GEN DOPAMIN TRANSPORTER DAT rs393795
(SLC6A3) PADA KEJADIAN SINDROM EKSTRAPIRAMIDAL
PASIEN SKIZOFRENIA**

*The Role of Dopamine Transporter Gene DAT rs393795 (SLC6A3) Polymorphism
in Extrapiramidal Syndrome Incidence in Schizophrenic Patients*

Disusun dan diajukan oleh:

**AHYANI MUSLIMIN
C106216102**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis-I Ilmu Kedokteran Jiwa
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal 5 Juli 2021

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama

Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ
NIP. 19700114 200112 2 001

Pembimbing Pendamping

dr. Erlyn Limoa, Sp.KJ, Ph.D
NIP. 19771117 200912 2 002

Ketua Program Studi



Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ
NIP. 19700114 200112 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran



Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med. Ed
NIP. 19661231 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Ahyani Muslimin

Nomor Pokok : C 106 216 102

Program Studi : Ilmu Kedokteran Jiwa

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis yang berjudul : "Peranan Polimorfisme Gen Transporter Dopamin DAT rs393795 (SLC6A3) Pada Kejadian Sindrom Ekstrapiramidal Pasien Skizofrenia", adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 2 Juli 2021

Yang menyatakan,



Ahyani Muslimin

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah Subhanahu Wa Ta'ala atas limpahan nikmat, berkah, dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir yang berjudul “Peranan Polimorfisme Gen Transporter Dopamin DAT rs393795 (SLC6A3) Pada Kejadian Sindrom Ekstrapiramidal Pasien Skizofrenia” sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kedokteran Jiwa.

Pada penyusunan karya akhir ini, tentunya penulis mengalami beberapa kendala, hambatan, tantangan, serta kesulitan namun karena adanya bimbingan dan dukungan dari berbagai pihak sehingga akhirnya karya akhir ini dapat terselesaikan.

Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada :

1. Rektor Universitas Hasanuddin dan Dekan Fakultas Kedokteran beserta jajarannya yang telah berkenan menerima penulis sebagai mahasiswa dan atas pelayanan serta bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama mengikuti program pendidikan.
2. Ibu Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ sebagai Pembimbing Utama sekaligus sebagai Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Jiwa FK UNHAS dan Ibu dr. Erlyn Limoa, Sp.KJ, Ph.D sebagai Pembimbing Pendamping sekaligus sebagai Sekertaris Program Studi Ilmu

Kedokteran Jiwa FK UNHAS serta Bapak Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS sebagai Pembimbing Metodologi Penelitian yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga tanpa kenal lelah dalam memberikan bimbingan kepada penulis dalam proses penyusunan karya akhir ini.

3. Bapak Dr. dr. Sonny T. Lisal, Sp.KJ sebagai penguji sekaligus sebagai Ketua Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa FK UNHAS, dan Bapak Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes sebagai penguji, atas kritik, saran-saran dan bimbingan yang bermanfaat sehingga mendorong penulis untuk menyempurnakan karya akhir ini.
4. Ibu dr. Hawaidah, Sp.KJ(K) sebagai Penasihat Akademik yang bijaksana dan senantiasa membimbing serta memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan akademik selama masa pendidikan penulis.
5. Guru besar di Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa FK UNHAS, Bapak Prof. dr. Andi Jayalangkara Tanra, Ph.D, Sp.KJ(K) yang bijaksana dan selalu menjadi panutan kami, untuk semua ajaran, bimbingan, nasehat dan dukungan yang diberikan kepada penulis selama masa pendidikan penulis.
6. Seluruh supervisor, staf dosen dan staf administrasi Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa FK UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan motivasi kepada penulis selama pendidikan.

7. Kedua orang tua penulis ayahanda Muslimin dan Ibunda Asiah atas kasih sayang, dukungan, dan terutama doa yang senantiasa diberikan kepada penulis sehingga bisa melewati masa pendidikan ini. Suami tercinta Khusen Akhmadi, SE dan anak tercinta Faizah Mufidah Ahmadi atas pengertiannya, semangat, kasih sayang dan doa yang selalu diberikan kepada penulis. Saudara-saudara tercinta, Asmirawaty, Asriyani, Bustanul, Ardiansyah, Arvandy, Fitriany, Farahdiawaty dan Akhryan atas dukungan, semangat dan doanya selama penulis menjalani masa pendidikan
8. Teman-teman seangkatan, dr. Santiwati Anda dan dr. Muhammad Alim Jaya yang bersama-sama selama pendidikan, dalam keadaan suka maupun duka, dengan rasa persaudaran saling membantu dan saling memberikan semangat selama masa pendidikan.
9. Teman-teman Residen Psikiatri yang telah memberikan dukungan dan bantuan selama masa pendidikan.
10. Seluruh responden penelitian yang telah turut dalam penelitian ini. Pihak RS Unhas dan RSKD Provinsi Sulawesi Selatan serta Residen/ MPPDS Fakultas Kedokteran Unhas atas bantuannya selama masa penelitian.
11. Pemerintah Daerah Kolaka Utara dan Dinas Kesehatan Kabupaten Kolaka Utara atas dukungan Tugas Belajar Program Dokter Spesialis yang diberikan selama masa pendidikan.

12. Pihak-pihak yang tidak penulis sebutkan namanya satu persatu, yang telah memberikan bantuan dalam berbagai hal.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan karya akhir ini masih jauh dari kesempurnaan, sehingga penulis memohon maaf apabila terdapat hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini, dan kritik serta saran yang membangun sangat diharapkan demi perbaikan lebih lanjut.

Makassar, 2 Juli 2021

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized initial 'A' followed by the name 'hyani Muslimin' in a cursive script.

Ahyani Muslimin

ABSTRAK

Ahyani Muslimin, Peranan Polimorfisme Gen Transporter Dopamin DAT rs393795 (SLC6A3) pada Kejadian Sindrom Ekstrapiramidal Pasien Skizofrenia (*dibimbing oleh Saidah Syamsuddin dan Erlyn Limoa*)

Tujuan : Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui peranan polimorfisme gen Transporter Dopamin DAT rs393795 (SLC6A3) dengan kejadian sindrom ekstrapiramidal pada pasien skizofrenia yang mendapat terapi Risperidon

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan kohort. 225 subyek skizofrenia yang memenuhi kriteria inklusi diamati secara klinis untuk terjadinya gejala EPS Selama 2 minggu pengobatan dengan Risperidon. Gejala dan tingkat keparahan EPS dinilai menggunakan Skala Simpson-Angus (SAS), dikelompokkan menurut skor SAS menjadi pasien dengan EPS (skor SAS >3) dan pasien tanpa EPS (skor SAS ≤ 3). Dilakukan pemeriksaan polimorfisme gen DAT rs393795 (SLC6A3) dengan metode PCR RFLP.

Hasil : sebanyak 34 (15,1%) subyek mengalami EPS dari 225 subyek. Dari hasil pemeriksaan PCR RFLP, genotip G/T memperlihatkan proporsi paling besar yaitu sebanyak 54,2% lalu G/G sebesar 28,9%, dan T/T sebesar 16,9%. Pada kelompok EPS, Subyek dengan genotip T/T memiliki skor SAS awal yang lebih tinggi yang menunjukkan gejala EPS lebih berat, namun memperlihatkan penurunan skor SAS lebih banyak yang menunjukkan perbaikan gejala EPS lebih baik dibanding subyek dengan genotip G/T dan genotip G/G

Kesimpulan : Proporsi pasien skizofrenia yang mendapat terapi Risperidone yang mengalami EPS hanya sebesar 15,1 %. Polimorfisme gen DAT rs393795 (SLC6A3) genotipe G/T paling banyak ditemukan pada pasien skizofrenia yang mendapat terapi risperidone baik yang mengalami EPS maupun yang tidak mengalami EPS. Pasien skizofrenia dengan polimorfisme gen DAT rs393795 (SLC6A3) genotip T/T mengalami gejala EPS lebih berat namun mengalami perbaikan gejala yang lebih baik.

Kata Kunci : skizofrenia, Polimorfisme Gen, DAT rs393795 (SLC6A3), Sindrom ekstrapiramidal, Risperidon

ABSTRACT

Ahyani Muslimin, The Role of Dopamine Transporter Gene DAT rs393795 (SLC6A3) Polymorphism in Extrapyrimal Syndrome Incidence in Schizophrenic Patients (*guided by Saidah Syamsuddin and Erlyn Limoa*)

Aim: This study aims to determine the role of the Dopamine Transporter gene DAT rs393795 (SLC6A3) polymorphism with the incidence of extrapyramidal syndrome in schizophrenic patients receiving Risperidone therapy.

Methods and Subjects: This research is an observational analytic study with a cohort approach. A total of 225 schizophrenic subjects who met the inclusion criteria were clinically observed for the occurrence of EPS symptoms during two weeks of treatment with Risperidone. Symptoms and severity of EPS were assessed using the Simpson-Angus Scale (SAS), stratified according to SAS score into patients with EPS (SAS score >3) and patients without EPS (SAS score 3). The polymorphism of the DAT rs393795 (SLC6A3) gene was examined using the RFLP PCR method.

Results: A total of 34 (15.1%) subjects experienced EPS from 225 subjects. The results of the RFLP PCR examination showed that the G/T genotype showed the most significant proportion, which was 54.2%, then G/G was 28.9%, and T/T was 16.9%. Subjects with the T/T genotype showed a higher initial SAS score than the G/T genotype and G/G genotype in the EPS group that showed more severe EPS symptoms, but showed a greater decrease in SAS score which showed better improvement in EPS symptoms than subjects with G/T genotype and G/G genotype.

Conclusion: The proportion of schizophrenic patients receiving risperidone therapy who experienced side effects of the extrapyramidal syndrome was only 15.1%. The DAT gene polymorphism rs393795 (SLC6A3) G/T genotype was most commonly found in schizophrenic patients receiving risperidone therapy, both those with EPS and those without EPS. Schizophrenic patients with the DAT gene polymorphism rs393795 (SLC6A3) T/T genotype experienced more severe EPS symptoms but has better improvement.

Keywords: schizophrenia, gene polymorphism, DAT rs393795 (SLC6A3), extrapyramidal syndrome, Risperidone

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA	iii
KATA PENGANTAR	iv
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR DIAGRAM	xiv
DAFTAR SKEMA	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
BAB I. PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Hipotesis Penelitian	5
1.5 Manfaat Penelitian	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Skizofrenia	6
2.1.1 Definisi	6
2.1.2 Epidemiologi	6
2.1.3 Etiologi	7
2.1.4 Gejala Klinis	9
2.1.5 Kriteria Diagnosis	10
2.2 Risperidon	11
2.3 Gen Transporter Dopamin DAT (SLC6A3)	12
2.4 Polimorfisme gen transporter dopamin DAT (SCL6A3) ..	16

2.5 Sindrom Ekstra Piramidal pada pasien skizofrenia	17
2.5.1 Etiologi	19
2.5.2 Susunan Ekstrapiramidal	19
2.5.3 Manifestasi Klinis	21
2.5.4 Diagnosis	25
2.5.5 Simpson Angus Scale	30
2.6. Metode Polimerasi Chain Reaction (PCR)	31
2.7. Metode Restriction Fragment Length Polymorphysm (RFLP)	32
BAB III. KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP	
3.1 Kerangka Teori	35
3.2 Kerangka Konsep	36
BAB IV. METODE PENELITIAN	
4.1 Desain Penelitian	37
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian	37
4.3 Populasi Penelitian	37
4.4 Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	37
4.5 Perkiraan Besar Sampel	38
4.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	38
4.7 Izin Penelitian dan Ethical Clearance (Kelaikan Etik)	39
4.8 Cara Kerja	39
4.9 Identifikasi Dan Klarifikasi Variabel	40
4.10 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	40
4.11 Pengolahan Data dan Analisis Data	41
4.12 Alur Penelitian	41
4.13.Cara Kerja PCR gene Transporter Dopamin dan RFLP enzim Mspl.....	41
BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN	
5.1. Hasil Penelitian	48
5.1.1 Karakteristik Subyek	49
5.1.2 Analisis Genotip dengan Kejadian Sindrom	

Ekstrapiramidal	49
5.2. Pembahasan	54
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN	
6.1 Kesimpulan	61
6.2 Saran	61
DAFTAR PUSTAKA	62
LAMPIRAN	67

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 5.1 Karakteristik subyek penelitian.....	49
Tabel 5.2 Sebaran genotip menurut jenis kelamin	49
Tabel 5.3 Sebaran kejadian sindrom ekstrapiramidal menurut jenis kelamin	50
Tabel 5.4 Sebaran Genotip menurut kelompok	50
Tabel 5.5 Hubungan genotip dengan jenis kelamin dan kejadian Sindrom ekstrapiramidal.....	52
Tabel 5.6 Hubungan genotip dengan SAS pada kelompok EPS	53
Tabel 5.7 Hubungan genotip dengan penurunan nilai SAS pada kelompok EPS	53

DAFTAR DIAGRAM

Halaman

Diagram 5.1 Sebaran Genotip Pada Kelompok EPS dan Kelompok Tanpa EPS	51
Diagram 5.2 Hubungan Genotip dan nilai SAS kelompok EPS	54

DAFTAR SKEMA

	Halaman
Skema 2.1 Dopamin neuron pasca dan prasinaps	15
Skema 2.2 lokasi gen DAT (SLC6A3) kromosom no.5.....	15
Skema 3.1 Kerangka Teori	35
Skema 3.2 Kerangka Konsep.....	36
Skema 4.1 Alur penelitian.....	42
Skema 5.1 Hasil PCR target ban 585 bp	52
Skema 5.2 Hasil PCR-RFLP Gel Representatif Polimorfisme SLC6A3 rs393795	52

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Formulir Informed Consent	66
Lampiran 2 Skala Penilaian <i>Simpson Angus Scale (SAS)</i> versi Indonesia	67
Lampiran 3 Rekomendasi Persetujuan Etik.....	71
Lampiran 4 Surat izin penelitian.....	72

DAFTAR SINGKATAN

DAT	<i>Dopamine Transpoter</i>
COMT	catecol-O methyl transferase
VNTR	Variable Number of Tandem Repeat
EPS	<i>Ekstrapyramidal Syndrom</i>
AP	Anti Psikotik
SAS	Simpson Angus Scale
PCR	Polymerase Chain Reaction
RFLP	Restriction Fragment Length Polymorphism
PPDS	Program Pendidikan Dokter Spesialis

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Skizofrenia adalah gangguan mental berat dan kronik yang mempengaruhi pikiran, perasaan, perilaku dan persepsi. Gangguan ini dapat mempengaruhi fungsi dan kemampuan untuk bekerja dan belajar (American Psychiatric Association, 2013 ; Amir, 2017)

Menurut WHO, penderita Skizofrenia di seluruh dunia diperkirakan sudah mencapai lebih dari 21 juta orang. Skizofrenia biasanya dimulai pada masa remaja akhir atau awal masa dewasa. Penanganan dan terapi yang efektif terus diteliti untuk memperbaiki kualitas hidup pada penderita skizofrenia sehingga bisa produktif dan diterima dalam masyarakat. Biaya keseluruhan bagi masyarakat untuk merawat orang dengan skizofrenia sangat besar, menjadi salah satu gangguan paling mahal sepanjang umur orang dewasa. Menurut data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, prevalensi skizofrenia di Indonesia pada tahun 2013 sebesar 1,7 per mil meningkat menjadi 7 per mil pada tahun 2018. Provinsi Sulawesi Selatan menjadi provinsi dengan prevalensi skizofrenia keenam tertinggi di Indonesia, dimana pada tahun 2013 prevalensinya sekitar 1,8 per mil kemudian mengalami peningkatan menjadi 9 per mil pada tahun 2018. (Ernest, 2017; Kaplan 2017; Stone 2010; WHO 1998; Riskesdas 2018)

Untuk mengobati gangguan psikotik, antipsikotik sebagai farmakoterapi digunakan dengan mempertimbangkan etiologi. Pendekatan farmakologi pada manifestasi psikosis ini terpusat pada neurotransmitter yang mengontrol respon neuron-neuron terhadap rangsangan. Mekanisme kerja yang umum pada semua antipsikotik generasi pertama adalah ikatan yang tinggi pada reseptor dopamin. Obat ini menyebabkan sindrom ekstrapiramidal (EPS), termasuk parkinsonisme, distonia, akathisia dan tardif diskinea dengan derajat yang berbeda. (Stahl 2013; Dayalu 2008; Shin H 2012)

Risperidon merupakan obat antipsikotik atipikal turunan benzisoxazole yang paling sering digunakan di Rumah Sakit Jiwa termasuk di Makassar, dengan mekanisme kerja melalui interaksi antara serotonin dan dopamine, menyebabkan efek samping ekstrapiramidal lebih rendah dibanding antipsikotik tipikal dan sangat efektif untuk mengatasi gejala positif dan negatif (Amir, 2010; Stahl, 2008)

Sindrom ekstrapiramidal (EPS) adalah efek serius, melemahkan menstigmatisasi, dan sering memerlukan farmakoterapi tambahan. Dua jenis EPS yaitu EPS akut awal, yang paling sering berkembang pada awal terapi atau setelah peningkatan dosis; dan EPS onset lambat, yang muncul sebagai tardive dyskinesia (TD) setelah pengobatan jangka panjang. Efek samping ini merupakan penyebab utama ketidakpatuhan terhadap pengobatan anti psikotik. (Dayalu, 2008; Shin H 2012; Lang, 2005)

Beberapa faktor risiko untuk EPS telah diketahui, termasuk jenis dan dosis antipsikotik atau kombinasi antipsikotik yang berbeda; usia) dan jenis kelamin); riwayat pribadi penyalahgunaan zat atau riwayat keluarga dengan gangguan pergerakan; dan faktor-faktor terkait penyakit. Selain itu, beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara EPS dan penanda genetik pada gen kandidat yang terkait dengan transmisi saraf. Studi terbaru menunjukkan bahwa penanda farmakogenetik mungkin berguna secara klinis dalam prediksi terjadinya EPS pada pasien yang diobati dengan antipsikotik. Sejalan dengan hipotesis dopamin dari skizofrenia, gen yang mengkodekan protein dari neurotransmisi dopamin pusat, seperti DRD2 dan gen transporter dopamin DAT (SLC6A3) atau enzim yang memetabolisme dopamin katekol-Omethyltransferase (COMT), bisa menjadi salah satu penanda genetik untuk kejadian EPS akut yang diinduksi oleh antipsikotik. (Dayalu, 2008; Caroff, 2016; Lewis, 1998; Mas 2016)

Penelitian yang dilakukan oleh Saidah Syamsuddin, 2013 pada penderita skizofrenia di Makassar, menunjukkan peran polimorfisme gen reseptor dopamin D2R pada kejadian dan respons terapi penderita skizofrenia. Terdapat beberapa studi yang meneliti peranan polimorfisme DAT terhadap kejadian sindrom ekstrapiramidal, dimana VNTR adalah yang paling banyak diteliti dengan hasil yang beragam. Sementara itu, penelitian terhadap polimorfisme DAT rs393795 dikaitkan peranannya pada Parkinson, namun belum pernah diteliti peranannya pada

parkinsonisme akibat efek antipsikotik khususnya di Makassar, sehingga peneliti tertarik untuk meneliti bagaimana peran polimorfisme gen transporter dopamin DAT (SLC6A3) rs393795 pada kejadian Sindrom ekstrapiramidal pasien skizofrenia yang mendapat terapi risperidon. (Mas, 2016; Fatima, 2020; Guzey, 2007; Zivkovic, 2013; Lafuente, 2007; Syamsuddin, 2019)

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut : “Bagaimana peran polimorfisme gen transporter dopamin DAT (SLC6A3) rs393795 pada kejadian Sindrom ekstrapiramidal pasien skizofrenia?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dalam penelitian ini adalah Untuk mengetahui peran polimorfisme gen transporter dopamin DAT (SLC6A3) rs393795 pada kejadian Sindrom ekstrapiramidal pasien skizofrenia.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dalam penelitian ini adalah:

1. Mengukur skor Simpson Angus Scale (SAS) pada pasien skizofrenia yang mendapat terapi Risperidon
2. Menentukan variasi genotip Transporter Dopamin DAT (SLC6A3) rs393795 pada pasien skizofrenia yang mendapat terapi Risperidon.

3. Membandingkan genotype transporter dopamine DAT (SLC6A3) 393795 pasien skizofrenia yang mengalami sindrom ekstrapiramidal dengan kelompok pasien skizofrenia tanpa sindrom ekstrapiramidal.
4. Menghubungkan genotip transporter dopamine DAT (SLC6A3) rs393795 dengan kejadian sindrom ekstrapiramidal pada pasien skizofrenia yang mendapat terapi Risperidon.

1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis pada penelitian ini adalah :

Terdapat peran polimorfisme gen transporter Dopamin DAT rs393795 (SLC6A3) pada kejadian sindrom ekstrapiramidal pasien skizofrenia.

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah:

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai bahan acuan untuk tatalaksana komprehensif dengan gen transporter dopamin dalam memberikan terapi dengan efek samping sindrom ekstrapiramidal yang kurang sehingga meningkatkan kepatuhan pasien terhadap pengobatan.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah terutama dalam bagian Psikiatri Biologi.
3. Penelitian ini dapat dijadikan sebagai bahan referensi dalam penyusunan rencana terapi pasien skizofrenia.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Skizofrenia

2.1.1 Definisi

Skizofrenia merupakan gangguan psikotik yang paling sering terjadi, dimana gejala biasanya muncul pada usia remaja akhir atau dewasa muda. Awitan pada laki-laki biasanya antara 15-25 tahun dan pada perempuan antara 23-35 tahun. Skizofrenia adalah gangguan kronik dengan gejala yang beragam, bervariasi dalam hasil akhir dan respon dengan terapi. Perjalanan penyakit skizofrenia biasa diawali dengan episode psikotik akut yang membutuhkan perawatan. Gejala pada skizofrenia terdiri dari gejala positif (waham, halusinasi, disorganisasi pikir, agitasi dan permusuhan) serta gejala negatif (afek tumpul, penarikan emosional, kurangnya spontanitas dan kemiskinan isi pikir). Gangguan ini mengakibatkan dampak yang mendalam dan berhubungan pada banyak kehidupan dan pada akhirnya menghubungi kualitas hidup pasien. (American Psychiatric Association, 2013 ; Amir, 2017; Kaplan, 2010)

2.1.2 Epidemiologi

Menurut data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, prevalensi skizofrenia di Indonesia pada tahun 2013 sebesar 1,7 per mil meningkat menjadi 7 per mil pada tahun 2018. Provinsi Sulawesi Selatan menjadi provinsi dengan prevalensi skizofrenia keenam tertinggi di

Indonesia, dimana pada tahun 2013 prevalensinya sekitar 1,8 per mil kemudian mengalami peningkatan menjadi 9 per mil pada tahun 2018. (Riskesdas, 2018).

2.1.3 Etiologi

Secara umum berbagai penelitian sepakat bahwa munculnya skizofrenia adalah karena terdapat kombinasi beberapa faktor yaitu faktor genetik dan lingkungan atau epigenetik. Skizofrenia disebabkan interaksi gabungan gen dan berbagai stresor lingkungan yang menyebabkan perkembangan abnormal konektivitas otak sepanjang kehidupan (Kaplan, 2015; Stahl, 2013).

a. Faktor Genetik

Para ilmuwan sudah lama mengetahui bahwa skizofrenia diturunkan. Dari penelitian, risiko seorang anak penderita skizofrenia untuk menderita penyakit yang sama ialah 6%. Jika saudara kandung yang menderita skizofrenia, kemungkinannya ialah 9%. Tapi kedua orang tua menderita penyakit itu, risiko anaknya terkena ialah 48%. Penelitian genetik menemukan bahwa skizofrenia berkaitan dengan mutasi pada kromosom 1,3,5,11 dan kromosom X. Penelitian ini dihubungkan dengan Catechol O-Methyl Transferase (COMT) dalam encoding dopamin sehingga mempengaruhi fungsi dopamine. (Amir, 2017; Kaplan 2015).

b. Faktor Neurobiologis

Perkembangan sel saraf awal selama masa kehamilan ditentukan oleh asupan gizi selama kehamilan (wanita hamil yang kurang gizi

mempunyai risiko anaknya berkembang menjadi skizofrenia) dan trauma psikologis selama masa kehamilan. Pada masa kanak, disfungsi situasi sosial seperti trauma masa kecil, kekerasan, hostilitas dan hubungan interpersonal yang kurang hangat diterima oleh anak, sangat mempengaruhi perkembangan neurologikal anak sehingga anak lebih rentan mengalami skizofrenia di kemudian hari. (Amir, 2017; Kaplan, 2015; WHO, 1998).

c. Faktor Neurokimiawi

Teori biokimiawi yang paling sering dikaitkan dengan skizofrenia adalah teori hipotesis dopamin. Berdasarkan teori dopamin, terdapat 4 jalur dopamin di otak yaitu :

- *Mesolimbik dopamin pathways*

Mesolimbik dopamin pathways memproyeksikan badan sel dopaminergik ke bagian ventral tegmentum area (VTA) di batang otak kemudian ke nukleus akumben di daerah limbik. Hiperaktivitas pada jalur ini dapat menyebabkan timbulnya gejala positif pada pasien skizofrenia, yang ditandai dengan adanya halusinasi, waham dan munculnya simptom agresivitas dan hostilitas.

- *Mesokortikal dopamin pathways*

Jalur ini dimulai dari daerah ventral tegmentum area ke daerah serebral korteks khususnya korteks limbik. Penurunan dopamin pada jalur ini (terutama pada area dorsolateral prefrontal korteks) menyebabkan timbulnya gejala negatif pada pasien skizofrenia yang

ditandai dengan afek tumpul atau datar, menarik diri, berkurangnya motivasi, miskin kontak emosional (pendiam, sulit diajak bicara), pasif dan apatis.

- ***Nigrostriatal dopamin pathways***

Nigrostriatal dopamin pathways berjalan dari daerah substansia nigra pada batang otak ke daerah basal ganglia atau striatum. Penurunan dopamin pada jalur ini dapat menyebabkan gangguan pergerakan seperti rigiditas, akinesia atau bradikinesia dan tremor. Penurunan dopamin ini akibat blokade reseptor D2. oleh obat yang bekerja pada reseptor tersebut, misalnya antipsikotik tipikal, misalnya haloperidol.

- ***Tuberoinfundibular dopamin pathways***

Tuberoinfundibular dopamin pathways dimulai dari daerah hipotalamus ke hipofisis anterior. Dalam keadaan normal, jalur ini menyebabkan inhibisi dan pelepasan aktif prolaktin. Peningkatan level prolaktin pada jalur ini (akibat lesi atau pemakaian antipsikotik), dapat menimbulkan galaktorea, amenorea atau disfungsi seksual. (Amir, 2017; Kaplan, 2015)

2.1.4 Gejala Klinis

Gejala klinis skizofrenia dapat dibagi menjadi tiga kategori yaitu :

- Gejala positif : ditandai dengan adanya pikiran-pikiran atau persepsi-persepsi yang tidak biasa, antara lain halusinasi, waham, kekacauan emosi, atau gangguan psikomotor.

- Gejala negatif : ditandai dengan adanya penumpukan afek, penurunan motivasi dan inisiatif, pembatasan diri dalam berbicara, kehilangan minat dan kegembiraan dan perilaku menarik diri dari lingkungan sosial.
- Gejala-gejala disorganisasi meliputi pembicaraan, disorganisasi perilaku serta gangguan dalam pemusatan perhatian dan pengolahan informasi. (Amir, 2017 ; Kaplan, 2015)

2.1.5 Kriteria Diagnosis

Menurut Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorder, Fifth Edition (DSM-5), kriteria untuk menegakkan diagnosis skizofrenia harus memenuhi kriteria :

A. Jika ada dua atau lebih gejala dibawah ini, dimana gejala ini tampak secara signifikan selama periode 1 bulan (atau kurang jika dilakukan terapi yang berhasil) dan sedikitnya satu dari gejala nomor 1,2, atau 3 :

1. Waham
2. Halusinasi
3. Bicara yang kacau
4. Perilaku katatonik atau aneh
5. Simptom negatif (emosi yang hilang, atau penarikan diri)

B. Adanya gangguan secara fungsi penting, seperti bekerja, hubungan interpersonal, atau perawatan diri.

C. Gejalanya berlangsung persisten minimal 6 bulan. Periode 6 bulan ini harus mencakup sedikitnya 1 bulan dari gejala (atau berkurang efek

pengobatan) yang dijumpai pada kriteria A dan juga termasuk gejala sisa, keluhan yang nampak berupa gejala negatif atau dua atau lebih gejala yang ada pada kriteria A.

D. Gangguan skizoafektif dan depresi atau gangguan bipolar dengan psikotik dikesampingkan jika 1) tidak ada gambaran depresi mayor atau episode manik yang terjadi pada fase aktif ini, atau 2), jika terjadi episode mood selama fase aktif, yang menunjukkan gejala minimal atau sebagian besar pada fase aktif atau gejala sisa pada penyakit saat ini.

E. Gangguan ini tidak diakibatkan oleh efek psikologi dari penggunaan obat seperti penyalahgunaan obat atau kondisi medis lain.

F. Jika ada riwayat gangguan spektrum autism atau gangguan komunikasi pada masa anak, diagnosis tambahan skizofrenia dibuat jika ada gejala dominan halusinasi atau waham minimal 1 bulan (atau kurang jika dengan keberhasilan pengobatan). (American Psychiatric Association, 2013)

2.2 Risperidon

Risperidon merupakan obat antipsikotik atipikal turunan benzisoxazole. Mekanisme kerjanya melalui interaksi antara serotonin dan dopamin pada ke empat jaras dopamin di otak dengan cara memblokir secara bersamaan reseptor dopamin D2 dan reseptor serotonin 5HT2A. Hal ini yang menyebabkan efek samping ekstrapiramidal lebih rendah dan sangat efektif untuk mengatasi gejala positif dan negatif. Serotonin mempunyai peranan penting dalam mempengaruhi dopamin tetapi

pengaruhnya berbeda pada tiap jalur dopamin yang ada (Amir, 2017; Stahl, 2013)

Risperidon bekerja memblokir reseptor dopamin D2 dan reseptor 5HT2A, karena obat ini memiliki afinitas yang kuat terhadap reseptor-reseptor dopamin D2 yang serupa dengan haloperidol, dan memiliki afinitas yang kuat dengan reseptor 5HT2A yang serupa dengan clozapin. Obat ini juga bekerja memblokir adrenoseptor alfa 1, reseptor H1, dan tidak memberikan efek terhadap beta adrenoseptor, muskarinik kolinoseptor, atau reseptor peptidergik. Risperidon akan mengalami metabolisme di hati menjadi 9-hydroxyrisperisperidone, suatu metabolit dengan aktifitas antipsikotik yang sama kuatnya. Kadar puncak dalam plasma darah untuk risperidon dicapai dalam waktu 1 jam, sedangkan metabolitnya dicapai dalam waktu 3 jam. Waktu paruh gabungan dari risperidon dan metabolitnya rata-rata 20 jam, sehingga cukup efektif jika diberikan dalam dosis tunggal sehari. Dosis optimal untuk pasien skizofrenia berkisar antara 2-6 mg perhari dalam dosis terbagi. (Amir, 2017; Stahl, 2013)

2.3 Gen Transporter Dopamin DAT (SCL6A3)

Gen SLC6A3 transporter dopamin (sebelumnya bernama DAT1), dipetakan pada kromosom 5p15 mengkodekan protein DAT. Transporter dopamine (DAT) memainkan peranan penting dalam regulasi transmisi dopaminergik sentral melalui mediasi ambilan kembali dopamin dari celah sinaptik ke terminal presinaptik. Di otak mamalia, DAT messenger RNA

terlokalisasi dalam badan sel neuron dopaminergik. Ekspresinya paling tinggi dalam sinapsis di striatum, substantia nigra, dan ventral tegmentum, meskipun juga melimpah di thalamus dan di insular motor, posterior parietal, dan korteks posterior cingulate. Hal ini diekspresikan dalam tingkat yang lebih rendah di prefrontal, cingulate anterior, sensorik primer, dan korteks oksipital, terutama dalam intrasinaptik ke ruang ekstraseluler ekstrasinaptik, dan tingkat penyerapan dopamin di daerah ini relatif lambat. Di daerah otak ini dengan kadar DAT yang rendah, degradasi intraseluler oleh katekol O-methyltransferase (COMT) dan pengambilan oleh transporter nonspesifik seperti transporter norepinefrin dapat memainkan peran yang relatif lebih besar dalam regulasi ketersediaan dopamin lokal. Di wilayah ini, DAT terutama ekstrasinaptik dan mungkin terutama mengatur transmisi volume dopamine dan limpahan dopamin ke ruang ekstrasinaptik. Transporter dopamin (DAT) memainkan peran penting dalam neurotransmisi dopaminergik dengan memediasi reuptake aktif dopamin sinaptik ke dalam neuron. Dalam kaitannya dengan genetik menentukan ekspresi DAT, pada penderita skizofrenia yang diobati dengan Antipsikotik, pasien yang mengalami EPS mungkin memiliki lebih sedikit dopamin yang tersedia di celah sinaptik. Ini akan memfasilitasi blokade Antipsikotik dari DRD2. (Lafuente, 2007, Purcaro, 2018; Segmen, 2003; Vandenbergh, 1992)

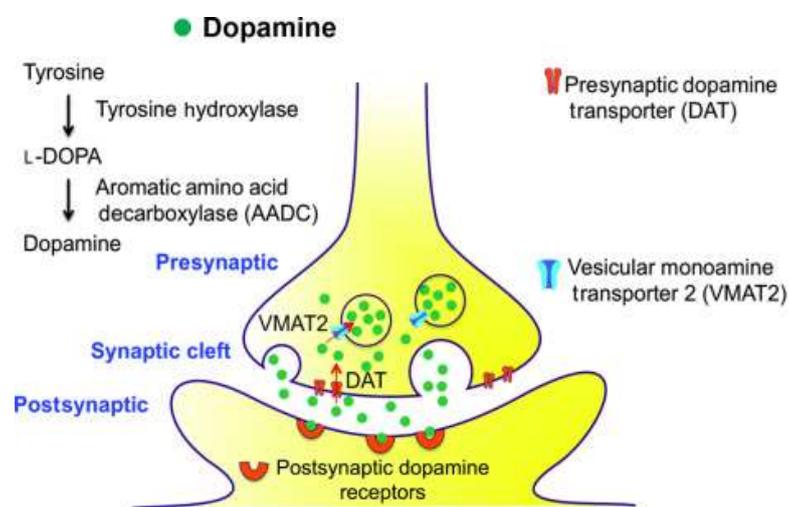
Transporter dopamin (DAT) dinyatakan pada membran plasma dalam tubuh sel, akson, dan presinaptik terminal neuron dopaminergik

nigrostriatal, dan memainkan peran penting dalam modulasi neurotransmisi dopaminergik. Sejauh ini, berkorelasi dengan jumlah neuron dopaminergik nigral dan dengan tingkat kejadian parkinsonisme. (Kamin, 2000; Knol, 2011)

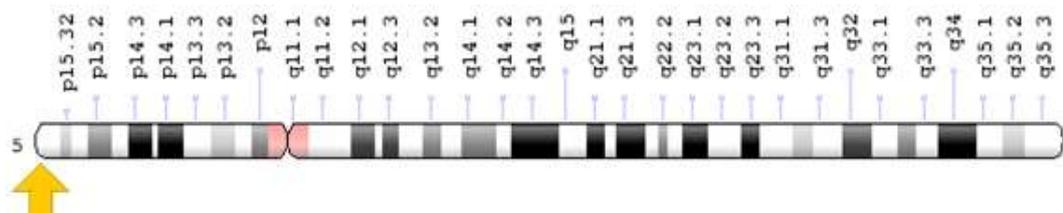
Sebagaimana dibahas dalam kaitannya dengan interaksi di korteks prefrontal, dalam skizofrenia, peningkatan aktivitas dopamin dalam striatum dapat mengubah dampak variasi dalam genotipe DAT pada tingkat dopamin lokal, menghasilkan efek sebaliknya pada aktivasi pada pasien dibandingkan dengan kontrol. Karena antipsikotik memiliki efek antagonis pada reseptor dopamin pusat. Antipsikotik dapat memodulasi kapasitas penyerapan dopamin presinaptik dan aktivasi kortikal. (Prata, 2009).

Neurotransmisi dopamin mendasari inti fungsi otak, termasuk gerak, perilaku, kognisi dan motivasi. Akibatnya, gangguan dalam pensinyalan dopamin memunculkan berbagai gangguan dan kondisi neuropsikiatri yaitu, Penyakit Parkinson, skizofrenia, gangguan defisit perhatian / hiperaktif (ADHD) dan kecanduan. Pemeran utama pada regulasi pensinyalan Dopamin adalah transporter dopamin (DAT), yang memodulasi dinamika dan level Dopamin dalam celah sinaptik dengan mendaur ulang Dopamin ekstraseluler kembali ke presinaptik terminal. Perubahan ketersediaan DAT di otak secara langsung mempengaruhi konsentrasi Dopamin sinaptik dan reuptake. DAT adalah protein yang mentransfer dopamin dari sinaps kembali ke neuron dan memainkan

peran penting dalam transmisi saraf dopaminergik. Oleh karena itu, ekspresi DAT yang lebih tinggi dan perubahan fungsi protein bisa menghasilkan ketersediaan dopamin yang lebih rendah, dengan demikian mengurangi ikatan antipsikotik ke reseptor DRD2 dan berkembangnya EPS. (Prata, 2009; kurian, 2014)



Skema 2.1. Gambar skematis dopamine neuron pasca dan prasinaps. Dopamin disintesis di neuron presinaptik mulai dari tirosin sampai L-DOPA, dan kemudian dekarboksilase asam amino aromatik (AADC) mengkatalisis pembentukan dari dopamin.



Skema 2.2. Gambar skematis lokasi gen DAT (SLC6A3) kromosom no.5

2.4 Polimorfisme Gen Transporter Dopamin DAT (SLC6A3)

Polimorfisme merupakan kombinasi kata Yunani poli (berarti banyak) dan morph (bentuk), polimorfisme adalah istilah yang digunakan dalam genetika untuk menggambarkan berbagai bentuk dari gen tunggal yang ada pada individu atau di antara sekelompok individu.

Pengulangan polimorfisme gen DAT telah dikaitkan dengan aktivitas otak tengah. dopamin Transporter (DAT) banyak didistribusikan di struktur striatal. Distribusi berbeda pola genotipe DAT ada pada pasien Skizofrenia, dibandingkan dengan kelompok sehat pada suatu situs khusus Mutasi gen DAT mengungkapkan perubahan transmisi dopamin dan kelainan alat gerak. Pencitraan Fungsional menunjukkan bahwa SNP gen DAT terkait fungsi sirkuit cortico-thalamus-caudate, menunjukkan potensi relevansi perilaku ini polimorfisme genetik. Bukti klinis menunjukkan bahwa polimorfisme gen DAT mempengaruhi kerja verbal dan visuospatial memori pada pasien Skizofrenia dan berpotensi terkait dengan resistensi pengobatan antipsikotik. Selanjutnya, genotipe DAT ditemukan terkait kerentanan terhadap EPS yang diinduksi haloperidol. Ini mungkin disebabkan oleh perubahan temporal gyrus-cingulate-pola premotor karena SNP DAT. (Ye Jiaen, 2011)

Terdapat suatu studi yang melibatkan 119 subjek di eropa, dimana penulis melaporkan SLC6A3 VNTR 9R allele sebagai varian yang lebih umum di kelompok EPS. Berbeda dengan penelitian lainnya, penelitian Guzey et al menganalisis EPS kelompok yang lebih heterogen

termasuk tardive dan menggunakan Anti Psikotik yang berbeda dan dosis harian pada keduanya pasien pria dan wanita dengan usia rata-rata 50 tahun, dalam sampel tersebut varian paling umum dalam grup EPS adalah alel SLC6A3 VNTR 10R, tetapi ditemukan secara statistik tidak signifikan hubungan antara alel SLC6A3 VNTR 10R atau alel lainnya dan polimorfisme VNTR SLC6A3 dan kejadian EPS. Temuan ini sesuai dengan sebagian besar penelitian yang dilakukan hingga saat ini pada polimorfisme gen transporter dopamin. (Guzey, 2007; Lafuente, 2007)

Gen SLC6A3 transporter dopamin (sebelumnya bernama DAT1), dipetakan pada kromosom 5p15 mengkodekan protein DAT. Polimorfisme pada gen ini telah dikaitkan dengan kerentanan untuk penyakit parkinson, Selain itu, Kaiser et al. menghubungkan polimorfisme DAT1 VNTR dengan diskinesia, fluktuasi motorik dan psikosis dalam populasi Jerman. (Fatima, 2020)

2.5 Sindrom Ekstrapiramidal pada pasien skizofrenia

Skizofrenia adalah gangguan mental yang serius dan kronis. Meskipun banyak jenis obat antipsikotik, perawatan skizofrenia dikaitkan dengan prevalensi tinggi terjadinya relapse dan ketidakpatuhan. Penghentian pengobatan sering merupakan konsekuensi dari efek samping yang tidak diinginkan termasuk gejala ekstrapiramidal (EPS). Sindrom ekstrapiramidal dapat terjadi akibat pemberian obat antipsikotik yang menyebabkan adanya gangguan keseimbangan antara transmisi asetilkolin dan dopamine pusat. Pada dasarnya, semua obat antipsikotik

mempunyai efek primer (efek klinis) yang sama pada dosis ekuivalen, perbedaan terutama pada efek sekunder, yaitu efek sedasi, otonomik dan gejala ekstrapiramidal. EPS akut sangat penting karena pengaruh negatif yang dapat mereka miliki pada kepatuhan pasien dalam pengobatan skizofrenia jangka panjang. EPS akut yang paling sering adalah distonia (kejang otot involunter, postur abnormal berkelanjutan atau tetap), parkinsonisme (tremor, kekakuan, akinesia), dan akathisia (tanda-tanda gelisah gelisah, mondar-mandir, berbaris di tempat, menyeberang dan melintasi kaki, dan tindakan tidak bertujuan berulang lainnya). (Kamin, 2000; Lang, 2005)

Mekanisme pasti yang mendasari EPS masih belum jelas. Hal itu dihipotesiskan bahwa blokade striatal dopamin D2 reseptor (DRD2) memainkan peran penting dalam pengembangan dari EPS. Ini sejalan dengan tingginya insiden 50% hingga 75% EPS pada pasien yang diobati dengan AP generasi pertama seperti haloperidol, yang memiliki afinitas tinggi dan disosiasi lambat untuk DRD2, dibandingkan dengan pengobatan dengan AP baru yang menunjukkan afinitas DRD2 lebih rendah dan hanya sekitar 15% kejadian dari EPS. Selain itu, usia (muda), jenis kelamin (laki-laki), dan dosis AP juga dapat berkontribusi pada pengembangan EPS. Efek samping ekstrapiramidal (EPS), yang biasa disebut sebagai kelainan gerakan yang diinduksi obat adalah beberapa efek samping obat yang paling umum dialami pasien dari agen penghambat reseptor dopamin. Ini pertama kali dijelaskan pada tahun

1952 setelah gejala yang diinduksi klorpromazin menyerupai penyakit Parkinson. Berbagai fenotipe gerakan sejak itu telah dijelaskan di sepanjang spektrum EPS, termasuk distonia, akatisia, dan parkinsonisme, yang terjadi lebih akut, serta manifestasi yang lebih kronis dari akathisia tardive dan tardive dyskinesia. Gejala-gejala EPS melemahkan, mengganggu fungsi sosial dan komunikasi, tugas motorik, dan aktivitas kehidupan sehari-hari. Hal ini sering dikaitkan dengan kualitas hidup yang buruk dan ditinggalkannya terapi, yang dapat menyebabkan kekambuhan penyakit dan rawat inap kembali, terutama pada pasien skizofrenia yang menghentikan terapi farmakologis. ((Kamin, 2000; Lang, 2005; Zivkovic 2013)

2.5.1. Etiologi

Sindrom ekstrapiramidal dapat terjadi akibat pemberian obat antipsikotik yang menyebabkan adanya gangguan keseimbangan antara transmisi asetilkolin dan dopamine pusat. Pada dasarnya, semua obat antipsikotik mempunyai efek primer (efek klinis) yang sama pada dosis ekuivalen, perbedaan terutama pada efek sekunder, yaitu efek sedasi, otonomik dan gejala ekstrapiramidal. (Amir, 2017; Kaplan, 2015)

2.5.2. Susunan Ekstrapiramidal

Susunan ekstrapiramidal terdiri atas korpus striatum, globus palidus, inti-inti talamik, nukleus subthalmikus, subtansia nigra, formatio retikularis batang otak, serebelum berikut dengan korteks motorik tambahan, yaitu area 4, area 6 dan area 8. Komponen - komponen

tersebut dihubungkan satu dengan yang lain oleh akson masing-masing komponen itu. Dengan demikian terdapat lintasan yang melingkar yang dikenal sebagai sirkuit. Oleh karena korpus striatum merupakan penerima tunggal dari serabut-serabut segenap neokorteks, maka lintasan sirkuit tersebut dinamakan sirkuit striatal yang terdiri dari sirkuit striatal utama (principal) dan 3 sirkuit striatal penunjang (aksesori). Sirkuit striatal prinsipal tersusun dari tiga mata rantai, yaitu (a) hubungan semua neokorteks dengan korpus striatum serta globus palidus, (b) hubungan korpus striatum/ globus palidus dengan thalamus dan (c) hubungan thalamus dengan korteks area 4 dan 6. Data yang tiba diseluruh neokorteks seolah-olah diserahkan kepada korpus striatum/ globus palidus/ thalamus untuk diproses dan hasil pengolahan itu merupakan bahan feedback bagi korteks motorik dan korteks motorik tambahan. Oleh karena komponen-komponen susunan ekstrapiramidal lainnya menyusun sirkuit yang pada hakekatnya memberi feedback pada sirkuit striatal utama, maka sirkuit-sirkuit itu disebut sirkuit striatal asesorik.

Sirkuit striatal asesorik pertama merupakan sirkuit yang menghubungkan stratum-globus palidus-talamus-striatum. Sirkuit-striatal asesorik kedua adalah lintasan yang melingkari globus palidus-korpus subthalmikum-globus palidus. Dan akhirnya sirkuit asesorik ketiga, yang dibentuk oleh hubungan yang melingkari striatum-substansia nigra-striatum.

Umumnya semua neuroleptik menyebabkan beberapa derajat disfungsi ekstrapiramidal dikarenakan inhibisi transmisi dopaminergik di ganglia basalis. Pada pasien skizofrenia dan pasien dengan gangguan psikotik lainnya terjadi disfungsi pada sistem dopamin sehingga antipsikotik tipikal berfungsi untuk menghambat transmisi dopamin di jaras ekstrapiramidal dengan berperan sebagai inhibisi dopaminergik yakni antagonis reseptor D2 dopamin. Namun penggunaan zat-zat tersebut menyebabkan gangguan transmisi di korpus striatum yang mengandung banyak reseptor D1 dan D2 dopamin. Gangguan jalur nigrostriatal dopamin menyebabkan depresi fungsi motorik sehingga bermanifestasi sebagai sindrom ekstrapiramidal. Beberapa neuroleptik tipikal (seperti haloperidol, fluphenazine) merupakan inhibitor dopamin ganglia basalis yang lebih poten, dan sebagai akibatnya menyebabkan efek samping gejala ekstrapiramidal yang lebih menonjol. (Kaplan, 2015)

2.5.3. Manifestasi Klinis

Gejala ekstrapiramidal dibagi dalam beberapa kategori yaitu :

a. Sindrom Parkinsonisme

Parkinsonisme yang diinduksi obat adalah sindrom subakut yang menyerupai penyakit Parkinson. Meskipun tidak seakut distonia, tetapi lebih sering terjadi, lebih sulit diterapi, dan dapat menyebabkan disabilitas yang bermakna, terutama pada usia tua. Keluhan awal dapat berupa fatigue, kelemahan, perlambatan kognitif atau depresi. Bradikinesia

menonjol dan disertai dengan wajah topeng (hipomimia), berkurangnya jumlah kedipan mata, positive glabellar tap (Myerson's sign), berkurangnya ayunan lengan, perlambatan inisiasi aktivitas, dan pembicaraan yang disfonik. Rigiditas merupakan gangguan tonus otot, yaitu tegangan yang mendasari dan terjadi secara involunter di otot.. Terdapat kekakuan bilateral dan simetrikal pada leher, punggung, dan ekstremitas berupa tonus "cog-wheel" atau "lead-pipe" sebagai temuan utama. "cog-wheel" tampak ketika pemeriksa merotasi tangan di sekeliling aksis pergelangan tangan dan menemukan resistensi ritmik regular yang mirip roda bergigi searah. Tremor pada saat beristirahat, postural atau pada saat melakukan kegiatan dapat diamati secara umum dan simetris, kadang mempengaruhi otot-otot perioral ("rabbit syndrome"). Tremor parkinsonisme yang khas bergetar dengan laju yang tetap 3 hingga 6 siklus perdetik dan dapat ditekan oleh gejala yang disengaja. Pasien dapat mengalami disfungsi otonom, sialorea yang berhubungan disfagia, perubahan postural (hiperekstensi trunkal), gangguan cara berjalan (berjalan dengan kaki diseret, berjalan dengan langkah kecil, sulit untuk melangkah, dan anteropulsi atau retropulsi- misalnya sulit untuk menghentikan langkah maju atau pergerakan memutar).

b. Akatisia

Akatisia merupakan salah satu gejala EPS-diinduksi obat yang sering terjadi. Akatisia bergejala khas, dapat berupa gambaran subjektif dan objektif, seringkali mempengaruhi ekstremitas bawah, bahkan tetap

menjadi masalah meskipun pada penggunaan antipsikotik atipikal. Secara subjektif, pasien mengeluhkan perasaan tegang, gelisah, cemas, adanya dorongan untuk bergerak, tidak mampu duduk tenang, terasa sensasi pada kaki. Gambaran motorik bersifat kompleks, tidak bertujuan, repetitif, termasuk kaki-mengetuk (foot tapping), kaki bergerak terus, mondar-mandir terus-menerus, dan bahkan berlari. Meskipun derajat beratnya bervariasi sehubungan dengan stress dan dorongan, hal ini dapat menjadi tidak terkendali dan dapat berhubungan dengan kekerasan dan perilaku bunuh diri.

c. Reaksi Distonia Akut

Merupakan spasme atau kontraksi involunter satu atau lebih otot skelet yang timbul beberapa menit dan dapat pula berlangsung lama, biasanya menyebabkan gerakan atau postur yang abnormal. Kelompok otot yang paling sering terlibat adalah otot wajah, otot rahang (trismus, gapping, grimacing), leher (torticollis dan retrocolis), lidah, seluruh otot tubuh (opistotonus atau otot ekstraokuler (krisis okulogirik). Distonia juga dapat terjadi pada glosofaringeal yang menyebabkan disartria, disfagia, kesulitan bernafas hingga sianosis bahkan kematian. Distonia juga dapat terjadi pada otot diafragmatik yang membantu pernapasan sehingga sulit bernafas hingga sianosis bahkan kematian .

Reaksi distonia akut sering terjadi dalam satu atau dua hari setelah pengobatan dimulai, tetapi dapat terjadi kapan saja. Keadaan ini

terjadi pada kira-kira 10% pasien, lebih lazim pada pria muda, dan lebih sering dengan neuroleptik dosis tinggi yang berpotensi lebih tinggi, seperti haloperidol dan flufenazine. Reaksi distonia akut dapat merupakan penyebab utama dari ketidakpatuhan dengan neuroleptik karena pandangan pasien mengenai medikasi secara permanent dapat memudar oleh suatu reaksi distonik yang menimbulkan ketidaknyamanan.

d. Tardif diskinesia

Tardif diskinesia disebabkan oleh defisiensi kolinergik relatif akibat hipersensitivitas reseptor dopamin di putamen kaudatus. Tardif diskinesia merupakan manifestasi gerakan otot abnormal, involunter, menghentak, balistik, atau seperti tik. Gejala menghilang saat tidur, dapat hilang timbul seiring berjalannya waktu dan umumnya memburuk dengan penghentian neuroleptik.

Berbeda dengan EPS akut, tardif diskinesia terjadi setelah penggunaan obat antipsikotik jangka panjang. Sebagian besar tardif diskinesia bersifat ireversibel, tetapi umumnya bergejala ringan dibandingkan dengan EPS akut yang terjadi tiba-tiba, bergejala nyata dan mengganggu. Tardif diskinesia bermanifestasi sebagai gangguan pergerakan involunter polimorfik. Pada 60-80% pasien, tardif diskinesia mempengaruhi otot orofasial dan lingual (buccolinguomasticatory syndrome) dengan gerakan mengunyah atau bruksisme pada rahang; gerak vermikular, protrusi, atau gerak memutar pada lidah; bibir mengecap-ngecap, pipi tampak menggembung, mata berkedip, dan

blefarospasme. Seringkali ditemukan gerakan khoreoathetoid pada jari, tangan, ekstremitas atas dan bawah. Gejala aksial dapat mempengaruhi leher, bahu, tulang belakang atau pelvis dapat ditemukan.

Onset tardif diskinesia terjadi setelah terapi tiga bulan atau lebih dan dapat diawali dengan gerakan menyerupai tik pada orofasial atau pergerakan lingual atau peningkatan frekuensi kedipan mata.

Faktor predisposisi meliputi usia lanjut, jenis kelamin wanita, dan pengobatan dosis tinggi atau jangka panjang. Pasien dengan gangguan afektif atau organik juga lebih berkemungkinan untuk mengalami tardif diskinesia. Diagnosis banding meliputi penyakit Huntington, Khorea Sindenham, diskinesia spontan, tik dan diskinesia yang ditimbulkan obat seperti Levodopa, stimulan, dan lain-lain.

2.5.4. Diagnosis

Kriteria diagnostik untuk parkinsonisme yang diinduksi neuroleptik menurut DSM IV adalah sebagai berikut :

- A. Satu (atau lebih dari tanda atau gejala berikut ini terjadi sehubungan dengan penggunaan obat neuroleptik :
1. Tremor Parkinsonian (yaitu tremor yang kasar, berirama, dan tremor saat beristirahat dengan frekuensi antara tiga dan enam siklus per detik, mempengaruhi tungkai, kepala, mulut atau lidah)
 2. Kekakuan otot parkinsonian (yaitu kekakuan cogwheel atau kekakuan 'lead pipe' yang terus-menerus)

3. Akinesia (yaitu penurunan ekspresi wajah spontan, gerakan isyarat, ucapan atau gerakan tubuh)
- B. Gejala-gejala dalam kriteria A berkembang dalam beberapa minggu memulai atau menaikkan dosis obat neuroleptik, atau mengurangi obat yang digunakan untuk mengobati (atau mencegah) gejala ekstrapiramidal akut (misalnya agen antikolinergik).
- C. Gejala-gejala dalam kriteria A tidak lebih baik dijelaskan oleh gangguan mental (misalnya gejala negative atau katatonik pada skizofrenia, retardasi psikomotor pada episode depresi mayor). Bukti bahwa gejala lebih baik dijelaskan oleh gangguan mental mungkin termasuk yang berikut: gejala mendahului paparan obat neuroleptik atau tidak kompatibel dengan pola intervensi farmakologis (misalnya tidak ada perbaikan setelah menurunkan dosis neuroleptik atau pemberian obat antikolinergik)
- D. Gejala-gejala dalam kriteria A bukan karena zat non-neuroleptik atau kondisi neurologis atau kondisi medis umum lainnya (misalnya penyakit Parkinson atau penyakit Wilson). Bukti bahwa gejala disebabkan oleh kondisi medis umum termasuk: gejala mendahului paparan pengobatan neuroleptik, adanya gejala neurologis fokal yang tidak dapat dijelaskan, atau gejala berkembang meskipun pada regimen pengobatan yang stabil)

Kriteria diagnostik untuk distonia akut yang diinduksi neuroleptik menurut DSM IV adalah sebagai berikut :

- A. Satu (atau lebih) tanda atau gejala berikut yang berkembang sehubungan dengan terapi neuroleptik :
- 1) Posisi kepala dan leher abnormal dalam hubungannya dengan tubuh (misalnya retrocollis atau torticollis)
 - 2) Spasme otot rahang (trismus, menganga, menyeringai)
 - 3) Gangguan menelan (disfagia), bicara atau bernafas (spasme laring-faring, disfonia)
 - 4) Penebalan atau bicara cadel karena lidah hipertonic atau membesar (disartria atau makroglosia)
 - 5) Penonjolan lidah atau disfungsi lidah
 - 6) Mata deviasi ke atas, ke bawah, ke arah samping (krisis okulogirik)
 - 7) Posisi abnormal anggota gerak distal atau batang tubuh
- B. Tanda atau gejala dalam kriteria A berkembang dalam tujuh hari setelah memulai atau menaikkan dosis medikasi neuroleptik dengan cepat, atau menurunkan terapi yang digunakan untuk mengobati (atau mencegah) gejala ekstrapiramidal akut (misalnya obat antikolinergik)
- C. Tanda atau gejala dalam kriteria A tidak diterangkan lebih baik oleh gangguan mental (misalnya gejala katatonik pada skizofrenia). Bukti bahwa gejala lebih baik diterangkan oleh gangguan mental dapat berupa: gejala mendahului paparan medikasi neuroleptik atau tidak sesuai dengan pola intervensi farmakologis (misalnya tidak ada perbaikan setelah penurunan neuroleptik atau pemberian antikolinergik)

- D. Gejala dalam kriteria A bukan karena zat non-neuroleptik atau kondisi neurologis atau medis umum. Bukti bahwa gejala dikarenakan kondisi medik umum dapat berupa : gejala mendahului paparan dengan terapi neuroleptik, terdapat tanda neurologis fokal yang tidak dapat diterangkan, atau gejala berkembang tanpa adanya perubahan medikasi.

Kriteria diagnostik untuk akatisia yang diinduksi neuroleptik menurut DSM IV adalah sebagai berikut :

- A. Berkembangnya keluhan subjektif dari kegelisahan setelah paparan terapi neuroleptik.
- B. Minimal ditemukan satu dari yang berikut ini
1. Gerakan gelisah atau kaki yang berayun
 2. Bergoyangnya kaki satu sama lain saat berdiri
 3. Mondar-mandir untuk mengurangi kegelisahan
 4. Ketidakmampuan untuk duduk atau berdiri tenang minimal dalam beberapa menit
- C. Onset gejala pada kriteria A dan B terjadi dalam empat minggu memulai atau meningkatkan dosis neuroleptik, atau pengurangan terapi yang digunakan untuk mengobati (atau mencegah) gejala ekstrapiramidal akut (misalnya obat antikolinergik)
- D. Gejala pada kriteria A tidak lebih baik dijelaskan oleh gangguan mental (misalnya skizofrenia, gejala putus zat, agitasi dari episode depresif mayor atau manik atau hiperaktivitas pada gangguan

pemusatan perhatian dan hiperaktivitas). Bukti gejala dapat dijelaskan oleh gangguan mental termasuk: onset gejala mendahului paparan neuroleptik, tidak ditemukan peningkatan kegelisahan dengan peningkatan dosis neuroleptik, dan tidak tampak perbaikan dengan intervensi farmakologis (misalnya tidak ada perbaikan setelah penurunan dosis neuroleptik atau terapi untuk penanganan akatisia)

- E. Gejala pada kriteria A tidak disebabkan oleh zat non-neuroleptik atau kondisi medis umum atau neurologic. Bukti bahwa gejala disebabkan oleh kondisi medis umum dapat termasuk gejala mendahului paparan neuroleptik atau berkembangnya gejala saat tidak ada perubahan terapi.

Kriteria diagnostik untuk tardif diskinesia yang diinduksi neuroleptik menurut DSM IV adalah sebagai berikut :

- A. Gerakan involunter pada lidah, rahang, tubuh, atau eksterimitas yang berkembang sehubungan dengan penggunaan medikasi neuroleptik.
- B. Pergerakan involunter terjadi selama periode minimal empat minggu dan terjadi dalam pola berikut ini:
 - 1. Gerakan koreiform (yaitu cepat, tersentak, non-repetitif)
 - 2. Gerakan athetoid (yaitu lambat, berliku, terus-menerus)
 - 3. Gerakan ritmik (yaitu stereotipik)
- C. Tanda dari gejala pada kriteria A dan B berkembang selama paparan medikasi neuroleptik atau dalam empat minggu setelah penghentian

medikasi neuroleptik (atau delapan minggu setelah penghentian depot)

- D. Terdapat paparan terapi neuroleptik selama minimal tiga bulan (satu bulan pada umur 60 tahun atau lebih tua)
- E. Gejala tidak disebabkan oleh kondisi medis umum atau neurologis (misalnya penyakit Huntington, korea Sydenham, dyskinesia spontan, hipertiroid atau penyakit Wilson), gigi tiruan yang tidak pas, atau paparan obat lain yang menyebabkan diskinesia reversibel akut (misalnya L-dopa, bromokriptin). Bukti bahwa gejala disebabkan oleh salah satu etiologi tersebut adalah: gejala mendahului paparan terapi neuroleptik atau ditemukan adanya tanda neurologik fokal.
- F. Gejala tidak dijelaskan lebih baik oleh gangguan pergerakan akut yang diinduksi neuroleptik (misalnya dystonia akut yang diinduksi neuroleptik atau akatisia akut yang diinduksi neuroleptik).

2.5.5. Simpson Angus Scale (SAS)

Skala Simpson Angus dikembangkan pada tahun 1970 untuk penilaian terhadap parkinsonisme akibat obat neuroleptik. Kriteria neuroleptic induced parkinsonism adalah munculnya gejala Parkinson setelah mendapatkan obat antipsikotik atau setelah meningkatkan dosis antipsikotik tersebut. Simpson Angus Scale memiliki 10 item penilaian, yang terdiri dari memeriksa gaya berjalan, menjatuhkan lengan, ada tidaknya bahu yang gemetar, memeriksa kekakuan pada siku, memeriksa kekakuan pada pergelangan tangan, memeriksa gerakan pendulum pada

tungkai, memeriksa kekakuan pada gerakan kepala, memeriksa reflex glabella, ada tidaknya gemetar dan keluarnya air liur berlebihan. Setiap item penilaian memiliki skala 0 sampai 4 dimana skala 0 dianggap normal dan skala 4 dianggap berat, sehingga skor keseluruhan berkisar antara 0 sampai 40. Dikatakan normal jika skor total 0 sampai 3. (Knoll 2011, Janno, 2005; Hawley,2003)

2.6 Metode Polimerasi Chain Reaction (PCR)

PCR adalah suatu teknik sintesis dan amplifikasi DNA secara in vitro. PCR pertama kali ditemukan oleh Kary Mullis pada tahun 1985. Amplifikasi DNA pada PCR dapat tercapai bila menggunakan primer oligonukleotida yang biasa disebut amplimers. DNA primer merupakan rantai tunggal DNA yang pendek, yang nantinya akan dilengkapi sesuai dengan urutan dari DNA template. Umumnya primer yang digunakan pada PCR terdiri dari 20-30 nukleotida. Tidak ditemukan adanya peningkatan pada spesifitas dengan panjang primer yang melebihi 30 nukleotida.

Pada proses PCR diperlukan beberapa komponen utama adalah (Nasir, 2006; Yuwono, 2006) :

- a. DNA cetakan, yaitu fragmen DNA yang akan dilipatgandakan. DNA cetakan yang digunakan sebaiknya berkisar antara 10^5 – 10^6 molekul. Dua hal penting tentang cetakan adalah kemurnian dan kuantitas.
- b. Oligonukleotida primer, yaitu suatu sekuen oligonukleotida pendek (18 – 28 basa nukleotida) yang digunakan untuk mengawali sintesis rantai

DNA yang mempunyai kandungan G + C sebesar 50 – 60% untuk kestabilan penempelan primer.

c. Deoksiribonukleotida trifosfat (dNTP) terdiri dari dATP, dCTP, dGTP, dTTP. dNTP mengikat ion Mg^{2+} sehingga dapat mengubah konsentrasi efektif ion. Komponen ini yang diperlukan untuk reaksi polimerasi

d. Enzim DNA Polimerase yaitu enzim yang melakukan katalisis reaksi sintesis rantai DNA. Enzim ini diperoleh dari Eubacterium yang disebut *Thermus aquaticus*, spesies ini diisolasi dari taman Yellowstone pada tahun 1969. Enzim polimerase Taq tahan terhadap pemanasan berulang-ulang yang akan membantu melepaskan ikatan primer yang tidak tepat dan meluruskan wilayah yang mempunyai struktur sekunder.

e. Komponen pendukung lain adalah senyawa buffer. Larutan buffer PCR umumnya mengandung 10 – 50mM Tris-HCl pH 8,3-8,8 (suhu 20oC); 50 mM KCl; 0,1% gelatin atau BSA (Bovine Serum Albumin); Tween 20 sebanyak 0,01% atau dapat diganti dengan Triton X-100 sebanyak 0,1% disamping itu perlu ditambahkan 1,5 mM $MgCl_2$.

Pada proses PCR menggunakan menggunakan alat termosiklus. Sebuah mesin yang memiliki kemampuan untuk memanaskan sekaligus mendinginkan tabung reaksi dan mengatur temperatur untuk tiap tahapan reaksi.

2.7 Metode Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP)

Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) merupakan metode yang dapat digunakan untuk menganalisa keragaman genetik

spesies dalam satu populasi secara molekuler. Teknik analisa Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) memiliki spesifitas sampai tingkat interspesies karena adanya mutasi pada daerah non-coding DNA yang terjadi secara acak sehingga menyebabkan perbedaan tempat pemotongan oleh enzim restriksi tertentu. Panjang fragment DNA yang berbeda tersebut dapat dipisahkan melalui elektroforesis gel agarosa. Perbedaan pola pemotongan DNA atau polimorfisme tersebut akan diwariskan turunan generasi berikutnya. Dalam metode ini kita menggunakan elektroforesis gel untuk memilih berdasarkan ukuran fragmen DNA yang dihasilkan dari perlakuan molekul DNA yang panjang dengan suatu enzim restriksi. Dengan melihat pola pita yang berwarna pada gel akan didapatkan informasi yang bermanfaat secara ilmiah. Ketika campuran fragmen restriksi dari molekul DNA tertentu mengalami elektroforesis, campuran itu akan menghasilkan 10 pola pita yang khas, yang menunjukkan molekul awal dan enzim restriksi yang digunakan.

Pada penelitian ini dilakukan :

- isolasi DNA : DNA genom diekstraksi dari sampel darah vena menggunakan prosedur standar.
- Metode PCR : Genotiping Varian polimorfisme SLC6A3 G/T (rs393795) menggunakan primer berikut ini untuk amplifikasi PCR : Forward primer (5'-GCATGTGGAACATTCACCAG-3') dan Reverse primer (5'- CAGCCAGCCTTCCTGCAT-3').

Campuran reaksi PCR diatur pada awal 95°C denaturasi selama 5 menit, diikuti oleh 38 siklus pada 95°C selama 30 detik, 60,2°C selama 30 detik, dan 72°C selama 30 detik, dan kemudian ekstensi terakhir pada 72°C selama 10 menit.

Amplifikasi PCR tersebut menghasilkan amplicon dengan panjang 585 bp yang direstriksi dengan enzim Bts I enzyme (New England Biolabs, MA, USA) pada suhu 55°C selama 60 menit. Kemudian dipisahkan oleh elektroforesis gel agarosa 2% dan divisualisasikan menggunakan transilluminator ultraviolet untuk genotyping.