

KARYA AKHIR

**PERANAN POLIMORFISME DRD2/ANKK1 TAQ1A DAN
MASALAH PSIKOSOSIAL TERHADAP KEJADIAN
SKIZOFRENIA SUKU TORAJA**

*THE ROLE OF POLYMORPHISM DRD2/ANKK1 AND
PSYCHOSOCIAL PROBLEMS IN THE INCIDENCE OF TORAJANESE
SCHIZOPHRENIC PATIENTS.*

OTTO PARANDANGI

C106216202



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS

PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JIWA

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

**PERANAN POLIMORFISME DRD2/ANKK1 TAQ1A DAN MASALAH
PSIKOSOSIAL TERHADAP KEJADIAN SKIZOFRENIA SUKU TORAJA**

KARYA AKHIR

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Ilmu Kedokteran Jiwa

Disusun Dan Diajukan Oleh:

OTTO PARANDANGI

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS

PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JIWA

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

TESIS

**PERANAN POLIMORFISME DRD2/ANKK1 TAQ1A DAN
MASALAH PSIKOSOSIAL TERHADAP KEJADIAN
SKIZOFRENIA PADA SUKU TORAJA**

*The Role of DRD2/ANKK1 Taq1A and Psychosocial Problems in the Incidence
of Torajese Schizophrenic Patients*

Disusun dan diajukan oleh:


OTTO PARANDANGI
Nomor Pokok: C106216202

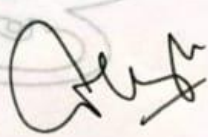
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Kedokteran Jiwa Fakultas
Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal **25 Mei 2021**

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan
Menyetujui:

Pembimbing Utama

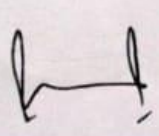
Pembimbing Pendamping

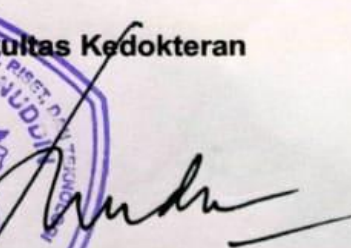

Dr. dr. Sonny Teddy Lisal, Sp.KJ
NIP. 196706161995031001


dr. Erlyn Limoa, Sp.KJ, Ph.D
NIP. 197711172009122002

Ketua Program Studi

Dekan Fakultas Kedokteran


Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ
NIP. 197001142001122001


Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp. M (K), M.Med.Ed
NIP. 196612311995031009

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Otto Parandangi

NIM : C106216202

Program Studi : Ilmu Kedokteran Jiwa

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis yang disusun yang berjudul "Peranan Polimorfisme DRD2/ANKK1 Taq1a Dan Masalah Psikososial Terhadap Kejadian Skizofrenia Pada Suku Toraja", adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 5 Juli 2021



Yang menyatakan,

Otto Parandangi

Scanned by TapScanner

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kita panjatkan kepada Allah Subhanahu Wa Ta'ala atas limpahan nikmat, berkah, dan rahmat-Nya sehingga dapat menyelesaikan tesis yang berjudul "Peranan Polimorfisme DRD2/ANKK1 Taq1a Dan Masalah Psikososial Terhadap Kejadian Skizofrenia Pada Suku Toraja" sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kedokteran Jiwa.

Pada penyusunan tesis ini, tentunya saya mengalami beberapa kendala, hambatan, tantangan, serta kesulitan namun karena adanya bimbingan dan dukungan dari berbagai pihak sehingga akhirnya tesis ini dapat terselesaikan dengan baik.

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

1. Ibu Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, M.A sebagai Rektor Universitas Hasanuddin, Bapak Prof. dr Budu, Phd, Sp.M (K) M. Med. Ed sebagai 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. Bapak Dr. dr. Sonny T Lisal, Sp.KJ sebagai Pembimbing Utama, Penasehat Akademik, dan sekaligus sebagai Kepala Departemen Psikiatri FK- UNHAS, Ibu dr. Erlyn Limoa, Sp.KJ, Ph.D sebagai pembimbing pendamping dan Sekretaris Prodi Psikiatri, serta Bapak Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.Kes sebagai Pembimbing Metodologi Penelitian yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga tanpa kenal lelah dalam memberikan bimbingan dan arahan kepada penulis dalam proses penyusunan karya akhir ini.

3. Bapak dr. Isra wahid, Ph.D dan Bapak dr. Rinvil Reinaldi, Sp.KJ (K) atas kesediaan dan kesempatannya sebagai Penguji Tesis ini.
4. Guru besar di bagian Ilmu Kedokteran Jiwa, Bapak Prof. dr. Andi Jayalangkara Tanra, Ph.D, Sp.KJ(K) yang bijaksana dan selalu menjadi panutan dan Ibu Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ selaku Ketua Program Studi dan dosen pengajar yang senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada saya dalam berbagai kegiatan selama masa pendidikan.
5. Seluruh supervisor, staf dosen dan staf administrasi Psikiatri FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan motivasi kepada saya selama pendidikan.
6. Kedua orang tua ayahanda Pala Parandangi, Ibunda Maria Olga, ibunda mertua Paulina atas kasih sayang, dukungan, dan terutama doa yang senantiasa diberikan sehingga bisa melewati masa pendidikan ini. Istri tercinta Hiskia Oviana atas pengertiannya, semangat, dan doa yang selalu diberikan.
7. Teman-teman terdekat dan seangkatan, dr. Herwina, dr. Mirna Zain, dr. Yulastuti, dr. Lilik Haryani, dan dr. Tri Anny Rakhmawati, yang bersama-sama selama pendidikan, dalam keadaan suka maupun duka, dengan rasa persaudaran saling membantu dan saling memberikan semangat selama masa pendidikan.
8. Teman-teman Residen Psikiatri yang telah memberikan dukungan dan bantuan selama masa pendidikan.
9. Seluruh responden penelitian yang telah turut dalam penelitian ini. Pihak RS Unhas, RSKD Prov Sulawesi Selatan dan Residen atas bantuannya selama masa penelitian.
10. Pihak-pihak yang tidak dapat saya 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, Juli 2021

Otto Parandangi

ABSTRAK

Latar belakang: Toraja adalah salah satu suku dari 5 suku besar di Provinsi Sulawesi Selatan, di Indonesia dan memiliki angka kejadian Skizofrenia yang tinggi dibandingkan dengan suku-suku lainnya. dan memiliki kebudayaan yang paling berbeda dari suku lainnya. Acara kematian menjadi kebudayaan yang paling mempengaruhi kehidupan masyarakat toraja, baik dari segi kehidupan kekeluargaan, ekonomi, dan hubungan sosial Suku Toraja. Peranan budaya (masalah psikososial) dan polimorfisme DRD2/ANKK1 Rs 1800497 menjadi salah satu gen yang berperan terjadinya peningkatan kadar dopamin pada penderita Skizofrenia.

Tujuan: Penelitian ini melihat peranan DRD2/ANKK1 Rs 1800497 dan Masalah Psikososial terhadap Kejadian Skizofrenia Suku Toraja.

Metode: Penelitian terdiri dari 210 Subjek, yang terdiri dari 70 pasien Skizofrenia, 70 orang sehat Suku Toraja, dan 70 orang sehat suku Non-Toraja. Penelitian ini dilakukan dengan di Rumah Sakit Universitas Hasanuddin dan Rumah Sakit Jejaringnya (Rumah Sakit Khusus Daerah Provinsi Sulawesi Selatan Dadi dan Rumah Sakit Umum Daerah LakiPadada, Tana Toraja). Metode yang digunakan ialah PCR dan RFLP untuk pemeriksaan DRD2/ANKK1 Rs 1800497. Masalah Psikososial dinilai dengan pertanyaan langsung kepada keluarga dan penderita Skizofrenia dan Orang Sehat Suku Toraja.

Hasil: Ada perbedaan signifikan pada distribusi genotip pada kelompok penderita skzofrenia dan orang normal Suku Toraja dan Suku Non-Toraja ($p < 0,05$). Perbedaan tersebut terlihat pada genotip TT, TC, dan CC. Pada penderita Skizofrenia, jumlah TT = 11 (15,71%), TC = 26 (37,14%), CC = 33 (47,15%). Orang Normal Suku Toraja jumlah TT = 13 (18,57%), TC = 41 (58,57%), dan CC = 16 (22,86%), Orang Normal Suku Non-Toraja, jumlah TT = 10 (14,28%), TC = 41 (58,57%), dan CC = 19 (27,15%). Begitupun dengan Alel T dan C, pada penderita Skizofrenia dan Orang Normal Suku Toraja dengan nilai $p < 0,05$. Penderita Skizofrenia Alel T = 48 (34,29%) dan Alel C = 92 (65,71%). Orang normal Suku Toraja Alel T = 67 (47,86%) dan Alel C = 73 (52,14%). Masalah psikososial terbanyak penyebab Skizofrenia suku Toraja ialah Masalah Keluarga. Masalah ekonomi menjadi salah satu masalah yang berpengaruh terhadap kehidupan Suku Toraja, tetapi tidak berpengaruh terhadap Skizofrenia Suku Toraja. Interaksi antara Genotip dan Masalah Psikososial berhubungan dengan kejadian Skizofrenia Suku Toraja. Tidak ada hubungan antara jumlah masalah dan kejadian Skizofrenia Suku Toraja.

Kesimpulan: Terdapat hubungan yang signifikan Polimorfisme DRD2/AANKK1 Rs1800497 dan Kejadian Skizofrenia Suku Toraja. Terdapat hubungan yang signifikan antara Genotip DRD2/ANKK1 dan Masalah Psikososial terhadap Kejadian Skizofrenia Suku Toraja. Tidak terdapat hubungan antara jenis dan jumlah masalah psikososial terhadap kejadian Skizofrenia Suku Toraja.

Kata Kunci: Skizofrenia, Polimorfisme DRD2/ANKK1 Rs 1800497, Masalah Psikososial, Suku Toraja.

ABSTRACT

Objective: Toraja is one of the 5 major tribes in South Sulawesi Province, Indonesia. Toraja has a high incidence of schizophrenia compared to other tribes. Toraja also has a culture that is most different from other tribes. The death ceremony is the culture that most influences the life of the Toraja people, both in terms of family life, economy, and social relations of the Toraja Tribe. Problem Psychosocial and Dopamine Receptor D2/ Ankyrin repeat and kinase domain containing 1 (DRD2/ANKK1) Rs 1800497 is one of the genes for an increase in dopamine levels in people with schizophrenia.

Destination: This study looked at the role of Polymorphism DRD2/ANKK1 Rs 1800497 and Psychosocial Problems in the Incidence of Torajanese Schizophrenia.

Method: The study consisted of 210 subjects, consisting of 70 schizophrenic patients, 70 healthy Toraja people, and 70 healthy non-Toraja people. This research was conducted at Hasanuddin University Hospital and Network Hospitals (Dadi South Sulawesi Provincial Special Hospital and Lakipadada Regional General Hospital, Tana Toraja). The methods used were PCR and RFLP for examining DRD2/ANKK1 Rs 1800497. Psychosocial problems were assessed by direct questions to families and people with schizophrenia and healthy Toraja people. This Cross-Sectional Study. Data analysis with SPSS 22.

Results: There was a significant differences in the distribution of genotypes between Torajanese schizophrenia group and the normal Torajanese and the normal non-Torajanese ($p < 0,05$). This difference was seen in the TT, TC, and CC genotypes. In schizophrenia patients, the number of TT = 11 (15.71%), TC = 26 (37.14%), CC = 33 (47.15%). Torajan normal people have TT = 13 (18.57%), TC = 41 (58.57%), and CC = 16 (22.86%), non-Torajan normal people, total TT = 10 (14, 28%), TC = 41 (58.57%), and CC = 19 (27.15%). Likewise with the T and C alleles, in people with schizophrenia and normal Toraja people with a p value < 0.05 . Schizophrenic Allele T = 48 (34.29%) and C allele = 92 (65.71%). Normal Torajanese of allele T = 67 (47.86%) and allele C = 73 (52.14%). The most psychosocial problem that causes Torajanese schizophrenia was family problems. Economic problems are one of the problems that affect the life of the Toraja Tribe, but have no effect on Torajanese Schizophrenia. Interaction between Genotype and Psychosocial Problems related to the incidence Schizophrenia in Toraja Tribes. There was no relationship between the number of problems and the incidence of Torajanese schizophrenia.

Conclusion: There was a significant correlation between DRD2/ANKK1 Rs 1800497 polymorphism and Toraja Tribe Schizophrenia. Interaction of Polymorphism DRD2/ANKK1 and Psychosocial Problems affect event of schizophrenia patient in Toraja Tribe. Pharmacogenomics could be considered as one of the future treatments in Torajan Schizophrenia.

Keywords: Schizophrenia, Polymorphism DRD2/ANKK1 Rs 1800497, Psychosocial Problems, Torajan

DAFTAR ISI

	Halaman
LEMBAR PENGESAHAN.....	i
KATA PENGANTAR.....	ii
ABSTRAK.....	v
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Hipotesis Penelitian	5
1.5 Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Skizofrenia	7
2.1.1 Etiologi Skizofrenia	8
2.1.1.1. Faktor Genetik.....	8
2.1.1.2. Faktor Neurokimia.....	9
2.1.1.3. Faktor Prenatal.....	10
2.1.1.4. Stressor Psikososial.....	12
2.1.1.5. Teori Model Diatesis-Stres.....	16
2.1.1.6. Skizofrenia Akibat Kondisi Medis Umum.....	17
2.1.2. Kriteria Diagnostik DSM V.....	18
2.2. <i>Dopamin reseptor2 /ANKK1 Taq1A Rs</i> 1800497.....	19
2.3. Polimorfisme DRD2/ANKK1 Taq1A Rs 1800497.....	20
2.4. Polimorfisme DRD2/ANKK1 Taq1A Rs 1800497 pada Skizofrenia.....	21

2.5. Deteksi Polimorfisme DRD2/ANKK1 Taq1A Rs 1800497 Dengan Metode PCR RFLP.....	23
2.4 Etnis Toraja	25
2.6.1. Sejarah.....	25
2.6.2. Keluarga.....	25
2.6.3. Sosio-kultural Etnis Toraja.....	26
2.6.4. Status Sosial.....	27
 BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP	
3.1 Kerangka Teori	32
3.2 Kerangka Konsep	33
 BAB IV METODE PENELITIAN	
4.1 Desain Penelitian.....	32
4.2 Waktu dan Lokasi Penelitian	32
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	32
4.4 Kriteria Seleksi.....	33
4.5 Izin Penelitian dan Kelaikan Etik	35
4.6 Metode Penelitian.....	36
4.6.1. Alokasi Subjek.....	37
4.6.2. Alat dan Bahan.....	37
4.6.3. Cara Kerja.....	37
4.6.4. Cara Kerja Pengambilan Darah.....	38
4.6.5. Prosedur Pemeriksaan PCR & RFLP.....	38
4.7. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel.....	42
4.8. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	42
4.9. Pengelolaan Data dan Analisis Data.....	43
4.10. Alur Penelitian.....	44
 BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	
5.1 Hasil Penelitian.....	45
5.2 Pembahasan.....	50

BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	
6.1 Kesimpulan.....	55
6.2 Saran.....	55
DAFTAR PUSTAKA.....	57
LAMPIRAN.....	62

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1. Organisasi genomik, struktur, dan urutan asam amino dari gen putatif kinase.....	24
Gambar 2.2. Regulasi Glukokortikoid dari Hipotalamus-Pituitari-Adrenokortikal Aksis (HPA Aksis).....	30

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1. Gangguan Psikotik Akibat Kondisi Medis Umum.....	17
Tabel 5.1. Karakteristik Penelitian.....	45
Tabel 5.2. Sebaran Genotip Kelompok Skizofrenia dan Kontrol Suku Toraja.....	46
Tabel 5.3. Sebaran Genotip Kelompok Skizofrenia dan Kontrol Suku Non Toraja.....	47
Tabel 5.4. Sebaran Masalah Psikososial Berdasarkan Pada Kelompok Skizofrenia dan Kelompok Kontrol.....	47
Tabel 5.5. Sebaran Genotip dan Ada Tidaknya Masalah Psikososial Pada Kelompok Skizofrenia dan Kelompok Kontrol.....	48
Tabel 5.6. Sebaran Genotip berdasarkan Jumlah Masalah Psikososial.....	49

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Skizofrenia adalah suatu sindroma klinis dari suatu gangguan mental yang melibatkan gangguan pada fungsi kognitif, emosi, persepsi, dan aspek perilaku lainnya yang manifestasinya bervariasi pada masing-masing pasien, tetapi gangguan yang dialami biasanya berlangsung lama. (Saddock, 2017). Prevalensi skizofrenia di Indonesia pada tahun 2013 sebesar 1,7% per mil meningkat menjadi 7% per mil pada tahun 2018, sedangkan di Provinsi Sulawesi Selatan menjadi provinsi dengan prevalensi skizofrenia tertinggi keenam di Indonesia, dimana terjadi peningkatan proporsi skizofrenia dari tahun 2013 sekitar 1,8% per mil menjadi 9% per mil pada tahun 2018. (Riskesdas, 2018). Keadaan ini berdampak besar terhadap penambahan beban negara dan kemampuan produktivitas seseorang yang mengalami skizofrenia dalam kurun waktu yang panjang (Kemenkes RI, 2016).

Di Toraja sendiri, penderita gangguan jiwa yang terdeteksi di Kabupaten Tana Toraja Tahun 2019 berjumlah 593 jiwa dan merupakan salah satu kabupaten dengan kejadian Skizofrenia terbanyak di Sulawesi Selatan (Data Primer Dinkes Tana Toraja, 2019). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Kristanty, angka kunjungan pasien pada tahun 2018 dengan diagnosa skizofrenia sebanyak 2.322 untuk rawat jalan dan 81 pasien dengan rawat inap, khusus untuk Kabupaten Tana Toraja. (Arung, 2019). Hal ini kemungkinan dikarenakan pewarisan genetik skizofrenia, dimana Toraja lebih banyak menikah dengan kaum mereka sendiri, karena budaya warisan orang tua dan perbedaan agama sehingga kawin campur dengan lainnya jarang dilakukan oleh Toraja sehingga variasi genotip tidak bertambah dan fenotip yang semakin terlihat (Kemndikbud, 2017).

Toraja kaya dengan budaya dan adat istiadat yang diwariskan dari nenek moyang yang dipegang teguh hingga saat ini. Budaya yang paling terkenal dari Toraja ialah Upacara kematian atau yang biasa disebut *rambu solo* merupakan upacara besar dimana dalam upacara tersebut melibatkan anggota keluarga besar dan pemotongan hewan kurban sebagai kendaraan bagi arwah yang meninggal menuju surga berdasarkan kepercayaan masyarakat Toraja. Dalam upacara ini mengorbankan begitu banyak hewan kurban dengan biaya yang sangat besar. Hewan kurban sebagai simbol *prestise* masyarakat yang melakukan upacara. Semakin tinggi kasta seseorang dalam adat, maka semakin banyak jumlah hewan kurban yang disembelih. Selain itu, dengan melakukan upacara tersebut dapat mengangkat status sosial seorang dalam masyarakat Toraja. Selain upacara kematian, keanekaragaman budaya dan adat istiadat yang terus dilestarikan, kekerabatan antara keluarga yang sangat erat, interaksi individu antar status sosial dalam masyarakat yang begitu kompleks, serta adanya proses interaksi masyarakat dalam menyingkapi perubahan era modern. Masalah psikososial yang dialami memicu terjadinya perubahan aktivitas dari dopamine sendiri. Perubahan yang besar ini menjadi salah satu pemicu terjadinya skizofrenia akibat stressor psikososial (Michael, 2019). Semua proses yang terjadi dapat berdampak terhadap keadaan psikologis masyarakat Toraja. Oleh karena itu, stressor psikososial yang melihat dari budaya, ekonomi, keadaan sosial, dan interaksi individu dan masyarakat sangat baik untuk diteliti sebagai salah satu faktor kerentanan terjadinya skizofrenia. Oleh Karena itu, Toraja menjadi salah satu dengan masalah psikososial yang sangat kompleks dibandingkan dengan - lainnya di Sulawesi Selatan (Grillo, 2008) (Totanan, 2012).

Penelitian tentang keluarga, saudara kembar, dan adopsi telah memperlihatkan adanya hubungan genetik yang berkontribusi pada

perkembangan skizofrenia. Walaupun demikian, gen spesifik untuk mendeteksi gen yang terlibat dalam skizofrenia dan gen penyebab langsung belum dapat diidentifikasi dengan baik. Dopamin, merupakan salah satu katekolamin utama yang berperan dalam otak manusia¹. Neurotransmitter dopamine merupakan hal yang menarik untuk diteliti karena beberapa obat bekerja pada reseptor dopamin, terutama *D2 Dopamine Receptor (DRD2)*. Obat-obat yang bekerja pada reseptor dopamin dua, terutama obat tipikal berfungsi dalam menghambat pengikatan antara dopamin dan reseptor dopamin (Stahl, 2013). Saidah, dkk. Telah melakukan penelitian tentang peranan DRD2 141-C Ins/Del terhadap respon pengobatan pasien skizofrenia di Makassar dan didapatkan hasil terdapat signifikansi hubungan antara respon pengobatan dengan salah satu genotip, yaitu genotip DD dari gen DRD2 141-C Ins/Del yang membutuhkan dosis haloperidol lebih banyak dibandingkan dengan genotip lainnya (Syamsuddin, 2019). Salah satu gen DRD2 lainnya, yaitu polimorfisme nukleotida (SNP) rs 1800497 (Taq1A) yang dianggap bermutasi dengan letak 10 kb pada region 3. Namun baru-baru ini diidentifikasi kembali, gen ini terletak pada untai terdepan dari gen DRD2, bernama gen ANKK1. Gen ini menjadi salah satu dalam GWAS (*Genome-Wide Association Study*) yang diteliti berhubungan dengan kejadian skizofrenia (Neville, 2004)

Penelitian yang dilakukan oleh Selcuk Aslan, 2010 tidak membuktikan hubungan antara polimorfisme DRD2 Rs 1800497 dan pasien skizofrenia pada kelompok sampel masyarakat Turki. Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Amrita, 2019 mengungkapkan bahwa populasi masyarakat Pradesh India, mengalami polimorfisme DRD2 Rs 1800497, tidak hanya pada pasien skizofrenia. Penelitian lainnya oleh Arwa pada tahun 2015 mengungkapkan bahwa terdapat polimorfisme DRD2 Rs1800497 pasien skizofrenia dibandingkan dengan populasi normal pada masyarakat Mesir. Hal ini juga didukung oleh

Quirino, 2014 pada masyarakat Brazil dan meta analisis dari Yurong, Wang yang melihat polimorfisme pasien skizofrenia pada populasi Asia. Hingga saat ini, polimorfisme DRD2 RS 1800497 masih diteliti karena adanya perbedaan hasil pada masing-masing bangsa, terutama skizofrenia di Indonesia sendiri yang belum pernah meneliti tentang genotip DRD2 ANKK1 Taq1A. (Aslan, 2010) (Chaudhary, 2019) (Corderio, 2014)

Penelitian tentang DRD2, pada gen ANKK1 belum pernah dilakukan di Indonesia, terkhusus pada Suku Toraja. Penelitian DRD2/ANKK1 baru dilakukan oleh beberapa negara Asia dan hasilnya masih kontroversial. Beberapa ahli menyebutkan bahwa perbedaan genotip antara etnis sangat berpengaruh. Selain itu, keanekaragaman budaya Toraja yang merupakan masalah psikososial turun-temurun sangat berpengaruh terhadap perubahan kadar dopamin dari Suku Toraja yang juga dipengaruhi oleh variasi gen. Oleh karena itu, peneliti sangat tertarik untuk melihat interaksi genetik dan masalah psikososial dalam terjadinya kejadian skizofrenia masyarakat Toraja.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah tersebut, maka rumusan masalah dalam penelitian ini ialah: “Apakah polimorfisme DRD2/ANKK1 Taq1A dan masalah psikososial berperan dalam kejadian skizofrenia pada Suku Toraja?”

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum:

Mengetahui peranan antara polimorfisme DRD2/ANKK1 Taq1A d Rs 1800497 dan masalah psikososial pada kejadian skizofrenia Suku Toraja.

1.3.2. Tujuan Khusus:

1. Mengukur dan menilai polimorfisme *D2 Dopamine Receptor 2* (DRD2)/ANKK1 Taq1A Rs 1800497 pada kelompok penderita skizofrenia Suku Toraja dan kelompok orang sehat (Suku Toraja dan Suku non-Toraja).
2. Menilai masalah psikososial pada kelompok pasien Skizofrenia Suku Toraja dan masalah psikososial pada kelompok orang sehat Suku Toraja
3. Membandingkan polimorfisme *D2 Dopamine Receptor* (DRD2)/ANKK1 Taq1A Rs 1800497 pada kelompok pasien skizofrenia Suku Toraja dan kelompok orang sehat (orang normal Suku Toraja dan orang normal Suku non-Toraja)
4. Membandingkan Polimorfisme *D2 Dopamine Receptor* (DRD2)/ANKK1 Taq1A Rs 1800497 dan stressor psikososial pada kelompok pasien skizofrenia Suku Toraja

1.4. Hipotesis Penelitian

Hipotesis pada penelitian ini adalah : Polimorfisme *D2 Dopamine Receptor* (DRD2)/ANKK1 Taq1A dan masalah psikososial berperan dalam kejadian skizofrenia pada Suku Toraja.

1.5. Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah:

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai bahan acuan untuk tatalaksana komprehensif pasien skizofrenia dengan *D2 Dopamine Receptor* (DRD2), terutama pada Suku Toraja.
2. Dengan mengetahui adanya polimorfisme gen *D2 Dopamine Receptor* (DRD2)/ANKK1, maka kita dapat mendeteksi awal gen faktor resiko Skizofrenia pada Suku Toraja sehingga pencegahan kejadian Skizofrenia pada Suku Toraja sehingga pencegahan kejadian Skizofrenia dapat dilakukan sejak awal.
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah, dalam bagian Psikiatri Biologi, terutama dalam pengobatan yang berfokus kepada farmakogenomik.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Skizofrenia

Skizofrenia adalah salah satu gangguan kejiwaan yang berat. Ini membawa risiko seumur hidup sekitar 1%. Awal timbulnya penyakit, paling sering terjadi antara usia 15 dan 30 tahun, dan perjalanan kronisnya membuat penyakit ini sangat mengganggu bagi pasien dan keluarga mereka. Cacat kronis terutama disebabkan oleh gejala-gejala negatif dan kognitif, sedangkan kekambuhan akut terjadi akibat eksaserbasi dari gejala positif, seperti delusi dan halusinasi. Dampak sosial dan ekonomi dari gangguan pada masyarakat dan keluarga sangat besar. Deskripsi komprehensif yang pertama berawal dari awal abad ke-18. (Helen,2008) Skizofrenia didefinisikan sebagai demensia awal pada abad ke-19. Psikiater Jerman, Emil Kraepelin (1893), menciptakan istilah demensia *praecox*, atau "demensia sebelum waktunya" (Helen,2008) (Saddock, 2017)

Hipotesis biologis modern untuk skizofrenia dimulai dengan dopamin. Pengamatan penting bahwa obat yang mengurangi neurotransmisi yang dimediasi dopamin di otak mengurangi gejala psikotik dibuat hanya pada pertengahan abad ke-20. Obat antipsikotik pertama (chlorpromazine) ditemukan secara kebetulan tetapi dengan alasan klinis yang kuat dan pengamatan beberapa tahun. Hasil percobaan yang melibatkan aksi chlorpromazine yang terhubung dengan blokade reseptor dopamin adalah hipotesis yang memicu puluhan tahun penemuan obat dan merupakan dasar untuk hipotesis etiologi terkait bahwa dopamin memang merupakan patofisiologi inti skizofrenia (Saddock, 2017)

Polimorfisme gen merupakan salah satu penyebab yang paling banyak diteliti hingga saat ini. Ada beberapa gen yang menjadi diteliti dalam melihat efek terapi farmakologi terhadap polimorfisme genetik yang terjadi sesuai dengan neurotransmitter yang terlibat pada skizofrenia. Pada dopamin dan katekolamin, yang sering diteliti ialah polimorfisme DRD2 Taq1A, yang berlokasi pada gen ANKK1 kromosom 11, D2 -141C Ins/Del dimana terjadi delesi pada sitosin -141C, polimorfisme SerGly pada reseptor dopamin 3, *DA Transporter* (DAT) pada gen SLC6A3, dan katekolamin yaitu, COMT, pada Val158Met, yang merupakan enzim prekursor pembuatan dopamin dimana telah terbukti berperan dalam fungsi kognitif. Pada serotonin, terdapat reseptor 5HT1A, pada rs 1004286 yang berhubungan dengan gejala positif, polimorfisme gen BDNF Val66Met, Glutamat N-methyl D-Aspartate (NMDA) yang dihubungkan dengan variasi genetik yang berbeda, yaitu GRIN2B, GRID2, dan GRM7 (Adriana, 2017)

2.1.1. Etiologi

Secara pasti penyebab skizofrenia belum dapat ditentukan, namun beberapa teori yang berkembang tentang biopsikososial atau multifaktorial menjadi faktor genetik, riwayat perinatal dan kehamilan, faktor stress psikososial, dan faktor neurokimiawi.

2.1.1.1. Faktor Genetik

Peran faktor genetik berperan dalam terjadinya suatu skizofrenia. Skizofrenia mempunyai komponen yang diturunkan secara signifikan, kompleks dan poligen. Pada penelitian anak kembar, kembar monozigot mempunyai risiko 4-6 kali lebih sering menjadi sakit bila dibandingkan dengan kembar dizigot. Besarnya risiko terjadinya skizofrenia selama kehidupan berturut-turut sebagai berikut : pada kembar monozigot (40-50%), kembar dizigot (10%), saudara kandung skizofrenia (10%), anak dari salah satu orang tua skizofrenia (10-15%)

dan anak dari kedua orang tua skizofrenia (30-40%). Penelitian genetik menemukan bahwa skizofrenia berkaitan dengan mutasi pada kromosom 1, 3, 5, 11 dan kromosom X (Sinaga, 2006).

2.1.1.2. Faktor Neurokimia

Teori biokimiawi yang paling sering dikaitkan dengan skizofrenia adalah teori hipotesis dopamin. Beberapa neurotransmitter yang berperan dalam skizofrenia seperti serotonin, glutamate, norepinefrin, neuropeptide kolesistokinin, dan neurotensin, tetapi teori yang paling berkembang saat ini ialah teori dopamin yang juga banyak digunakan dalam pengobatan pasien, khususnya terapi antipsikotik tipikal (Reynold, 1989) (Saddock, 2017).

Dopamin, salah satu neurotransmitter katekolamin utama di otak manusia, mengatur sejumlah fungsi fisiologis, termasuk aktivitas mental, emosi, dan sekresi hormon. Hipotesis dopamin dari skizofrenia diusulkan sekitar 30 tahun yang lalu, berdasarkan hasil penelitian yang menunjukkan bahwa obat yang efektif dalam pengobatan skizofrenia melakukan aktivitas penghambat reseptor dopamin; itu tetap merupakan hipotesis yang meyakinkan untuk etiologi skizofrenia bahkan sampai hari ini. Antagonis dopamin efektif melawan gejala psikotik pada pasien skizofrenia. Sebaliknya, agonis dopamin (mis. Amfetamin), memperburuk gejala skizofrenia yang ada, dan menginduksi gejala psikotik mirip skizofrenia pada individu yang sehat juga (Reynold, 1989) (Saddock, 2017).

Kemajuan luar biasa telah dibuat dalam penelitian biologi molekuler dalam 20 tahun terakhir; gen untuk neurotransmitter telah dikloning, dan beberapa fungsinya telah dijelaskan. Reseptor dopamin telah diklasifikasikan ke dalam lima sub tipe DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, dan DRD5, dan DRD2 telah mendapatkan perhatian yang meningkat sebagai kandidat untuk penyebab skizofrenia karena afinitasnya yang tinggi terhadap obat-obatan antipsikotik.

Faktanya, penelitian juga telah menyarankan gen DRD2 sebagai gen kandidat untuk penyebab skizofrenia (Akio, 2002) (Saddock, 2017).

Hipotesis tentang dopamin, menyebutkan pada pasien skizofrenia mengalami hiperdopaminergik. Kelebihan dopamin ini akan merangsang stimulasi dari reseptor dopamin. Dopamin berfungsi dalam emosi dan semangat sehingga kelebihan aktivitas dopamin dapat membuat emosi yang tak terkontrol dan semangat dengan kekuatan yang besar. Namun, beberapa penelitian lainnya menyebutkan bahwa pada pasien dengan model gangguan neurodevelopmental yang menyebabkan terjadinya skizofrenia aktivitas dopamin mulai menurun, terutama pada daerah prefrontal korteks (Sinaga, 2006) (Akio, 2002)

Davis, dkk, 1991, mengungkapkan bahwa terjadi peningkatan kadar dopamin pada daerah mesolimbic dan penurunan kadar dopamin pada daerah mesokortikal. Kriekhaus dkk. 1992 meneliti pada pasien post mortem didapatkan terjadi peningkatan aktivitas dopamin pada pasien dengan skizofrenia paranoid (Jefry, dkk, 1993) (Saddock, 2017).

Penelitian terakhir tentang jalur dopamin disebutkan bahwa dengan menggunakan *Positron Emission Tomography* (PET) dan *Single Photon Emission Tomography* (SPECT) bahwa pada pasien skizofrenia terdapat peningkatan kadar dopamin dan afinitas dari reseptor dopamin sendiri, terutama pada reseptor D2 dan D3. Peningkatan aktifitas ini yang digunakan sebagai dasar dalam terapi antipsikotik, terutama antipsikotik tipikal. Reseptor dopamin terutama bekerja pada daerah striatum (Oliver & Shitik, 2009) (Saddock, 2017).

2.1.1.3. Faktor Prenatal

Bukti yang terkumpul dari penelitian epidemiologi, klinis, dan ilmu saraf dasar menunjukkan bahwa skizofrenia pada dasarnya adalah gangguan perkembangan saraf. Studi prospektif pada keturunan yang kemudian

berkembang menjadi skizofrenia telah mengungkapkan kecenderungan gangguan neurokognitif, dan fungsi neuromotor. Pasien dengan skizofrenia juga memiliki peningkatan prevalensi kelainan fisik minor dan mayor, terutama pada area kraniofasial, yang mengindikasikan gangguan perkembangan dalam rahim. Selain itu, penelitian MRI pada kasus episode pertama skizofrenia telah mengungkapkan kelainan morfologi otak, termasuk pembesaran ventrikel, penurunan volume hipokampus, dan peningkatan prevalensi cavum septum (Getinet, 2016)

Infeksi dalam kehamilan menjadi salah satu pemicu yang dapat menyebabkan terjadinya skizofrenia di masa yang akan datang, seperti infeksi virus rubella, virus herpes simpleks, toksoplasmosis, sifilis, virus influenza A, dan infeksi lainnya, terutama pada trimester awal kehamilan yang menyebabkan anomali otak bawaan, disfungsi neurokognitif, dan gangguan perilaku. Penelitian menyebutkan bahwa infeksi menyebabkan terjadinya perangsangan sitokin yang akan meningkat dan melewati sawar darah plasenta. Hal ini masuk akal mengingat bahwa semua infeksi yang diselidiki dalam studi skizofrenia hingga saat ini mengubah kadar sitokin, dan kelebihan sitokin proinflamasi telah dikaitkan dengan beberapa gangguan perkembangan saraf. Mekanisme potensial yang diinduksi sitokin termasuk stimulasi mikroglia dan astroglia di otak janin untuk menghasilkan oksida nitrat dan asam amino, yang merupakan racun bagi neuron. Kedua, sitokin dapat mengganggu pematangan oligodendrosit, berkontribusi pada kelainan materi putih, yang telah ditemukan dalam studi postmortem pada skizofrenia. Ketiga, aktivasi berlebihan jalur responsif sitokin di plasenta atau janin dapat menyebabkan kelainan perkembangan otak yang dapat meningkatkan kerentanan terhadap skizofrenia (Getinet, 2016) (Alan S, 2011).

Selain infeksi, nutrisi juga mengambil peran penting dalam terjadinya gangguan neuropsikiatri, tidak tertutup kemungkinan kepada terjadinya skizofrenia. Nutrisi yang dibutuhkan saat kehamilan, seperti asam folat, asupan vitamin D dan cahaya matahari, serta mineral lainnya sangat penting dalam pembentukan sel-sel neuron. Beberapa penelitian kohort, telah membuktikan bahwa nutrisi pada ibu dan calon bayi memegang peranan penting dalam terjadinya kejadian skizofrenia. Hal tersebut dikaitkan dengan kadar hemoglobin selama hamil, indeks peningkatan berat badan ibu, penelitian pada daerah berkembang, terutama yang kekurangan bahan makanan, dan penggunaan asupan saat kehamilan (Getinet, 2016) (Alan S, 2011).

Maternal stress juga sebagai salah satu penyumbang rentannya seseorang mengalami skizofrenia di masa yang akan datang. Beberapa penelitian membuktikan bahwa ibu dengan kelahiran anak yang tidak diinginkan meningkatkan resiko terjadinya skizofrenia di masa yang akan datang. Keadaan stress saat kehamilan, seperti terjadinya penyakit berat saat kehamilan seperti kanker, kardiomiopati, dan penyakit berat lainnya meningkatkan resiko terjadinya skizofrenia pada bayi di masa akan datang (Getinet, 2016) (Alan S, 2011).

2.1.1.4. Stressor Psikososial.

Faktor psikososial meliputi interaksi pasien dengan keluarga dan masyarakat. Timbulnya tekanan dalam interaksi pasien dengan keluarga, misalnya pola asuh orang tua yang terlalu menekan pasien, kurangnya dukungan keluarga terhadap pemecahan masalah yang dihadapi pasien, pasien kurang diperhatikan oleh keluarga ditambah dengan pasien tidak mampu berinteraksi dengan baik di masyarakat menjadikan faktor stressor yang menekan kehidupan pasien. Ketika tekanan tersebut berlangsung dalam waktu yang lama sehingga mencapai tingkat tertentu, maka akan menimbulkan gangguan keseimbangan

mental pasien dan salah satunya adalah timbulnya gejala skizofrenia (Sitti dan Dyah, 2016) (Raymond, 1993) (Roosler, 2001)

2.1.1.4.1. Sosiokultural

Variasi budaya sangat penting dalam pemahaman kita tentang model bio-psiko-sosial dari etiologi dan pengelolaan kondisi kejiwaan. Kekhawatiran yang terjadi ialah perbedaan pandangan, dari psikiater melihat budaya sebagai universalis, sedangkan antropolog melihat budaya sebagai relativis dan ketegangan ini dapat menimbulkan masalah dalam memahami dan menafsirkan perbedaan. Faktor lain yang memperumit adalah bahwa ketika kita berbicara tentang hubungan antara budaya dan penyakit mental, tidak selalu mudah untuk menghubungkan aspek budaya tertentu dengan aspek penyakit tertentu. Namun, terkadang pengalaman religius dapat berkontribusi pada isi delusi dan halusinasi. Dalam tiga dekade terakhir, faktor budaya menjadi semakin penting dalam memahami faktor penyebab dan prognosis akibat peningkatan globalisasi di antara faktor-faktor lainnya. Psikiatri budaya terutama berkaitan dengan pemahaman tentang berbagai aspek perilaku manusia normal dan abnormal, psikopatologi dan pengobatan pasien sakit jiwa dalam konteks budaya mereka (Warren, 1971) (Roger, 1981) (Laura, 2017).

Para ahli klinis mengakui bahwa penyakit mental muncul secara berbeda dalam budaya yang berbeda sejak pertengahan abad ke-18 (Tseng, 2001), tetapi baru sekitar tahun 1930-an survei epidemiologi dilakukan untuk menyelidiki prevalensi penyakit mental di berbagai budaya; misalnya, studi Thuringia di Jerman, studi Baltimore di AS, studi Formosa di Taiwan, studi oleh Leighton et al. (1963) di Nigeria, dan satu oleh Raman dan Murphy (1972) di Mauritius. Studi awal yang dilakukan pada sampel sensus ini menunjukkan tren umum dan pola prevalensi penyakit mental yang berbeda. Studi perintis ini juga meletakkan dasar untuk studi lintas budaya selanjutnya yang mengeksplorasi kemungkinan

pengaruh budaya pada gangguan mental, terutama skizofrenia dan gangguan psikotik lainnya (Gurvinder, 2012) (Biju, 2012).

Budaya sendiri adalah ide atau tingkah laku yang dapat dilihat maupun yang tidak terlihat. Di samping mempengaruhi pertumbuhan dan perkembangan kepribadian seseorang misalnya melalui aturan-aturan kebiasaan yang berlaku dalam kebudayaan tersebut. Pada beberapa penelitian yang telah dilakukan, didapatkan bahwa budaya sangat mempengaruhi terjadinya gangguan mental, terutama skizofrenia. Setiap bangsa memiliki budaya yang berbeda dan setiap bangsa memiliki pasien skizofrenia dengan jumlah yang berbeda. Namun, sulit mengidentifikasi pada - pedalaman karena perbedaan bahasa dan banyak diantara mereka yang tidak mengenal tulisan. Selain itu, hal lainnya yang menarik dalam stratifikasi sosial menunjukkan bahwa kelas sosial di dalam sebuah Suku memiliki pengaruh terhadap terjadinya gangguan mental hingga terjadinya skizofrenia. Pada penelitian yang dilakukan status social yang rendah lebih banyak mengalami gangguan jiwa, baik yang neurosis maupun skizofrenia. Selain itu, pada penduduk dengan penurunan skala status sosial angka kejadian skizofrenia lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak mengalami penurunan status social (Laura, 2017).

2.1.1.4.2. Sosial ekonomi

Distribusi ekologi heterogen skizofrenia sesuai dengan perbedaan yang ditunjukkan dalam frekuensi skizofrenia di antara kelas sosial yang berbeda. Sejumlah penelitian telah mendokumentasikan representasi skizofrenia yang berlebihan di kelas sosial yang lebih rendah. Dalam artikel review oleh Dohrenwend dan Eaton melaporkan bahwa lima dari tujuh dan 15 dari 17 studi, masing-masing, menghasilkan hasil ini. Penjelasaannya dicari terutama dalam isolasi sosial yang lebih besar dari individu yang terkena dampak dan dalam

kurangnya dukungan sosial di kelas sosial yang lebih rendah (Roosler, 2001) (B.G. Link, 1987)

Bukti untuk distribusi ekologis yang heterogen dari skizofrenia tidak hanya ditemukan di dalam kota, tetapi juga dalam kaitannya dengan perbedaan perkotaan-pedesaan. Studi epidemiologi Amerika Utara terbesar dalam beberapa dekade terakhir, bagaimanapun, mengungkapkan tidak ada perbedaan perkotaan-pedesaan dalam prevalensi skizofrenia ketika faktor-faktor seperti usia, jenis kelamin, dan ras diperhitungkan (Roosler, 2001)

2.1.1.4.3. Masa Kanak Awal dan Keadaan Keluarga

Menurut Bateson dkk, gangguan kognitif dan afektif pada skizofrenia disebabkan oleh hubungan orang tua-anak yang abnormal. Salah satu aspek dari gagasan ini, yang disebut hipotesis ikatan ganda, menjadi dikenal luas: pesan-pesan yang kontradiktif dari orang tua kepada anak-anak mereka dikatakan mengarah ke reaksi skizofrenia. Di sisi lain, dalam pandangan Wynne dan Singer atau Lidz, jenis konflik tertentu antara orang tua dianggap menyebabkan skizofrenia pada anak-anak mereka (Gurvinder, 2012).

Selama masa kanak-kanak dan remaja, sejumlah besar literasi dinamis dalam proses fisiologis dan dinamika sosial terjadi sebagai orang tersebut belajar untuk beradaptasi dengan lingkungannya. Proses-proses ini, jika dikombinasikan dengan perubahan perkembangan yang dipengaruhi secara genetik, membentuk fitur neurobiologis yang mendasari pematangan otak. Khususnya, perubahan dinamis ini juga membuat otak berkembang sangat rentan terhadap paparan faktor lingkungan yang merugikan yang dapat menyebabkan munculnya gangguan kejiwaan. Memang, masa remaja adalah periode onset puncak untuk banyak gangguan mental yang umum, termasuk skizofrenia. Beberapa peneliti telah membuktikan bahwa peningkatan reaktivitas stres dan proses pematangan berkelanjutan dari aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA aksis) (yang

merupakan bagian dari sistem respons stres) selama periode ini, serta ketidakmatangan daerah kortikal yang berperan. Peran dalam regulasi emosi, dapat berkontribusi pada peningkatan kerentanan ini (Danessa, 2017)

2.1.1.4.4. Situasi Kritis Dalam Kehidupan

Sejumlah penelitian telah menyelidiki sejauh mana situasi kehidupan yang sulit dapat terlibat dalam perkembangan skizofrenia. Steinberg dan Durell, misalnya, menemukan hasil yang signifikan dari kejadian skizofrenia pada bulan-bulan setelah menjadi seorang tentara. Selain itu, kejadian stress yang tinggi di masa muda, terutama saat remaja, menjadi salah satu pemicu kerentanan mengalami psikotik nantinya. Stres yang tinggi pada awal akan bertahan dan akan mempengaruhi fungsi kesejahteraan individu, dimana jika tidak dibarengi dengan mekanisme koping kognitif yang baik nantinya akan rentan untuk mengalami trauma kembali yang merupakan stress pemicu tambahan (Danessa, 2017).

2.1.1.4.5. Teori Model Diathesis Stress

Teori Model Diathesis Stress mengungkapkan bahwa individu yang mengalami Skizofrenia diakibatkan karena kerentanan individu tersebut yang dibawa semenjak lahir. Setiap individu yang mengalami masalah/*stressor* yang sama, maka seseorang yang memiliki kerentanan untuk mengalami gangguan akan mengalami gangguan jiwa/Skizofrenia. Orang-orang dengan predisposisi genetic yang ditambah dengan adanya masalah, maka seseorang akan semakin rentan mengalami gangguan dibandingkan dengan orang-orang yang tidak memiliki factor genetic/keturunan. Teori baru dari Model Diathesis Stress juga mengambil teori dari aktivasi HPA aksis dimana terjadi peningkatan kadar kortisol akibat adanya stress kronik dari seseorang membuat seseorang semakin rentan untuk mengalami skizofrenia (Jones, 2007) (Pruessner, 2017).

2.1.1.4.6. Skizofrenia Akibat Kondisi Medis Umum

Skizofrenia atau gejala psikotik dapat disebabkan karena akibat langsung dari kondisi medis umum dari penderita yang secara fisik, langsung menimbulkan gangguan neurotransmitter otak. Beberapa kondisi medis umum yang dapat menyebabkan kejadian Skizofrenia dapat dilihat pada tabel 2.1. (Kaplan, 2017).

Tabel 2.1. Gangguan Psikotik Akibat Kondisi Medis Umum

Kelompok Penyakit Yang dapat Menyebabkan Gangguan	Contoh
Gangguan Neurodegeneratif	Pengakit Alzheimer, Penyakit Pick, Penyakit Huntington, Kalsifikasi pada Daerah Ganglia Basalis, Multipel Sklerosis, Metakromatik leukodistrofi
Gangguan Sistem Saraf Pusat lainnya	Tumor Otak, terutama daerah lobus temporal dan tumor yang dalam menekan salah satu hemisfer; epilepsy, khususnya tipe gangguan kejang kompleks; trauma kepala (hematom subdural); <i>anoxic brain injury</i> ; emboli lemak.
Penyakit Vaskuler	Aterosklerotik, khususnya pada daerah temporoparietal; ensefalopati hipertensi; pendarahan subaraknoid; arteritis temporal.
Penyakit Infeksi	Letargi Ensefalitis HIV/AIDS; Penyakit Creutzfeldt_Jacob; sifilis; malaria; ensefalitis virus
Gangguan Metabolik	Hiperkalsemia; hiponatremia;

	hipoglikemia; uremia; ensefalopati hepatic, porphyria
Endokrinopati	Penyakit Addison; Sindroma Cushing;hiper atau hipotiroid; <i>panhypopituitarism</i>
Defisiensi Vitamin	Defisiensi Vitamin B12, Defisiensi Asam Folat; Defisiensi Tiamin dan Niacin.
Akibat Pengobatan	Hormon Adrenokortikotropik; steroid; kortikostroid; cimetidine; antibiotic (cephalosporin,penicillin), disulfiram; agen antikolinergik
Penyalahgunaan Zat	Amfetamin, kokain, alcohol, kanabinoid, halusinogen
Racun	Merkuri, arsen, mangan, dan thalium

2.1.1.5. Kriteria Diagnostik Skizofrenia Berdasarkan DSM V

Kriteria diagnosis berdasarkan *Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorder, Fifth Edition (DSM-5)*, kriteria untuk menegakkan diagnosis skizofrenia harus memenuhi kriteria : (American Psychiatric Association, 2013)

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. Halusiasi
3. Bicara yang kacau (contoh: sering asosiasi longgar dan inkoheren)
4. Perilaku katatonik atau aneh

5. Simptom negatif (emosi yang hilang, atau penarikan diri)

B. Adanya gangguan secara fungsi penting sejak onset gangguan dialami, gangguan fungsi satu atau lebih dalam kehidupan, seperti dalam pekerjaan, hubungan interpersonal, atau perawatan diri, yang mana ditandai dengan sebelum mencapai onset kejadian (atau onsetnya pada masa remaja atau dewasa muda, adanya kegagalan dalam tingkat hubungan interpersonal, pendidikan, dan fungsi pekerjaan)

C. Gejalanya berlangsung persisten minimal 6 bulan. Periode 6 bulan ini harus mencakup sedikitnya 1 bulan dari gejala (atau kurang akibat 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), 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).

2.2. Reseptor Dopamin D2/ANKK1 Taq1A

Reseptor Dopamin D2 (DRD2/DR2) merupakan protein pada manusia, dikodekan oleh gen DRD2, yang digabungkan dengan subtype G1 dari reseptor berpasangan protein G. Protein G berfungsi dalam menghambat aktivitas adenylcyclase. Polimorfisme Taq1A, dahulunya diketahui berasal dari DRD2, tetapi berpengaruh juga terhadap sintesis dopamin, dimana yang terlibat diketahui saat ini disebut dengan gen *Ankyrin repeat and kinase domain containing 1* (ANKK1). Sebelumnya diyakini terletak di daerah promoter dari DRD2 gen, karena polimorfisme adalah proksimal gen DRD2 dan dapat mempengaruhi ekspresi reseptor DRD2. Sekarang diketahui berada di wilayah kode gen ANKK1 yang mengontrol sintesis dopamin di otak. Gen ANKK1 terkait erat dengan reseptor dopamin D2 (DRD2) pada pita kromosom 11q23.1. A1 dari polimorfisme Taq1A (rs1800497), terletak ≈10kb di bagian hilir gen DRD2 reseptor dopamin. Polimorfisme ini mengarah kepada substitusi asam glutamate untuk Lisin dasar yang dapat mengubah spesifitas pengikatan substrat, yang kemungkinan memodulasi DRD2 karena kedekatannya. Dopamin (DA) adalah neurotransmitter di otak, yang mengontrol perasaan nyaman, emosi, dan minat (Arab, 2015) (Kristel, 2019)

DRD2/ANKK1 pada beberapa penelitian berfungsi dalam fungsi eksekutif, fungsi kognitif, dan kemampuan berpikir lainnya seseorang. Selain itu, ANKK1 juga mempengaruhi aktivitas dari dopamin melalui jalur tidak langsung dari DRD2. ANKK1 dan DRD2 saling berhubungan dan mempengaruhi satu dan yang lainnya. ANKK1 merupakan bagian dari DRD2. DRD2 mengatur fungsi kognitif terutama pada daerah tengah kaudatus dan striatum (Vanessa, 2019) (Ponce, 2009).

2.3. Polimorfisme Reseptor Dopamin D2/ANKK1 Taq1A

Polimorfisme Taq1A pada DRD2/ANKK1 merupakan hal yang masih diteliti hingga saat ini. Beberapa penelitian menyebutkan Taq1A SNP (rs1800497)

variasi genetik yang paling banyak diteliti dalam gangguan jiwa dan sifat-sifat kepribadian. Alel Taq1A A1 terutama dikaitkan dengan gangguan adiksi, gangguan kepribadian antisosial, gangguan makan, dan gangguan perhatian dan hiperaktivitas, sedangkan Alel A2 terjadi lebih sering pada pasien skizofrenia dan obsesif-kompulsif (Cordeiro, 2014).

Bukti yang berasal dari studi neuroimaging telah mendukung Taq1A SNP (rs1800497) sebagai polimorfisme fungsional, yang mempengaruhi ekspresi gen DRD2. Sebuah studi *positron emission tomography* (PET) mengungkapkan variasi antar individu yang signifikan dalam kepadatan reseptor dopamin D2 dalam striatum manusia. Dengan demikian hubungan antara alel A1 dan ketersediaan reseptor D2 yang rendah pada subjek sehat menunjukkan bahwa alel A1 dari polimorfisme Taq1A mungkin berada dalam disequilibrium keterkaitan dengan mutasi pada elemen gen promotor / regulator yang mempengaruhi ekspresi reseptor D2 dopamin. Studi lain yang mencari hubungan antara polimorfisme gen DRD2 dan kepadatan reseptor dopamin D2 *in vivo*, yang diukur dengan PET pada 56 subjek sehat, membuktikan bahwa kehadiran alel DRD2 Taq1A A1 dikaitkan dengan ukuran kepadatan reseptor striatum dopamin yang rendah pada orang yang sehat (Cordeiro, 2014).

ANKK1 mengandung 8 akson dan mengkode protein asam amino-765 diduga yang terlibat dalam jalur transduksi sinyal. Struktur protein yang diprediksi termasuk domain serin / treonin tirosin kinase, dan 11 domain berulang ankyrin yang biasanya terlibat dalam interaksi protein-protein. Taq1A / rs1800497 SNP mungkin juga menarik karena mengarah pada substitusi asam amino asam untuk asam amino basa (Glu713Lys) yang mungkin memiliki efek fungsional. Gen ANKK1 dan DRD2 tumpang tindih dan berbagi blok haplotypic, terutama terlibat dalam kerentanan genetik terhadap skizofrenia, beberapa penelitian menggunakan strategi transversal termasuk (i) studi genetik, (ii) analisis fenotip,

(iii) manusia uji hubungan filogenetik dan, (iv) analisis evolusi antarspesies. Sebelas polymorphisms di dalam lokus ANKK1-DRD2 ini, termasuk SNP yang baru-baru ini ditemukan terkait dengan gangguan kejiwaan (ketergantungan alkohol, heroin, dan nikotin) (Caroline, 2010) (Amrita, 2019).

2.4. Polimorfisme DRD2/ANKK1 Taq1A Rs 1800497 pada Skizofrenia

Seperti yang diketahui bahwa beberapa gen DRD2 mengalami polimorfisme, salah satunya gen ANKK1 pada rs 1800497. Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa terdapat hubungan yang erat antara polimorfisme gen Taq1A rs 1800497 atas terjadinya skizofrenia. Taq1A memiliki 4 alel, yaitu A1, A2, A3, dan A4. Alel A2 yang paling sering disebutkan berhubungan dengan skizofrenia. Alel A3 dan A4 disebutkan jarang mengalami mutasi (Amrita, 2019).

Yurong wang, dkk. 2016 melakukan penelitian dengan metode review melihat polimorfisme Taq1A terhadap skizofrenia dan didapatkan dari 13 studi yang dilakukan dengan dominasi dari bangsa asia diperoleh bahwa terdapat hubungan yang kuat antara polimorfisme Taq1A dan skizofrenia.²⁷ Hal ini juga didukung dengan penelitian yang dilakukan oleh Arab, dkk 2015 mendapatkan hasil bahwa terdapat hubungan antara ANKK1 sebagai pertanda genetik skizofrenia dan mempengaruhi mutasi alel C atau G pada populasi masyarakat Mesir. (Yurong, 2016)

Penelitian sebelumnya juga telah menemukan bahwa gen DRD2 polimorfisme Taq1A pada Alel A1/A2 pada regio lokus nomor 8 mengalami mutasi dari Glu→Lys. Lokus ini nantinya setelah diteliti merupakan bagian ANKK1 pada wilayah kromosom ke-2. Selain itu, terdapat kelebihan transmisi yang berasal dari Alel A2 (Caroline, 2010)

Selain itu, pada tahun 2003, Golimbet, dkk., meneliti tentang polimorfisme Taq1A dan Taq1B pada pasien skizofrenia yang dibandingkan dengan

saudaranya. Dari hasil penelitian tersebut, terdapat hubungan polimorfisme Taq1A pada pasien skizofrenia dan tidak ada hubungan antara polimorfisme Taq1B dengan kontrol saudara pasien sendiri (Golimbet, 2003).

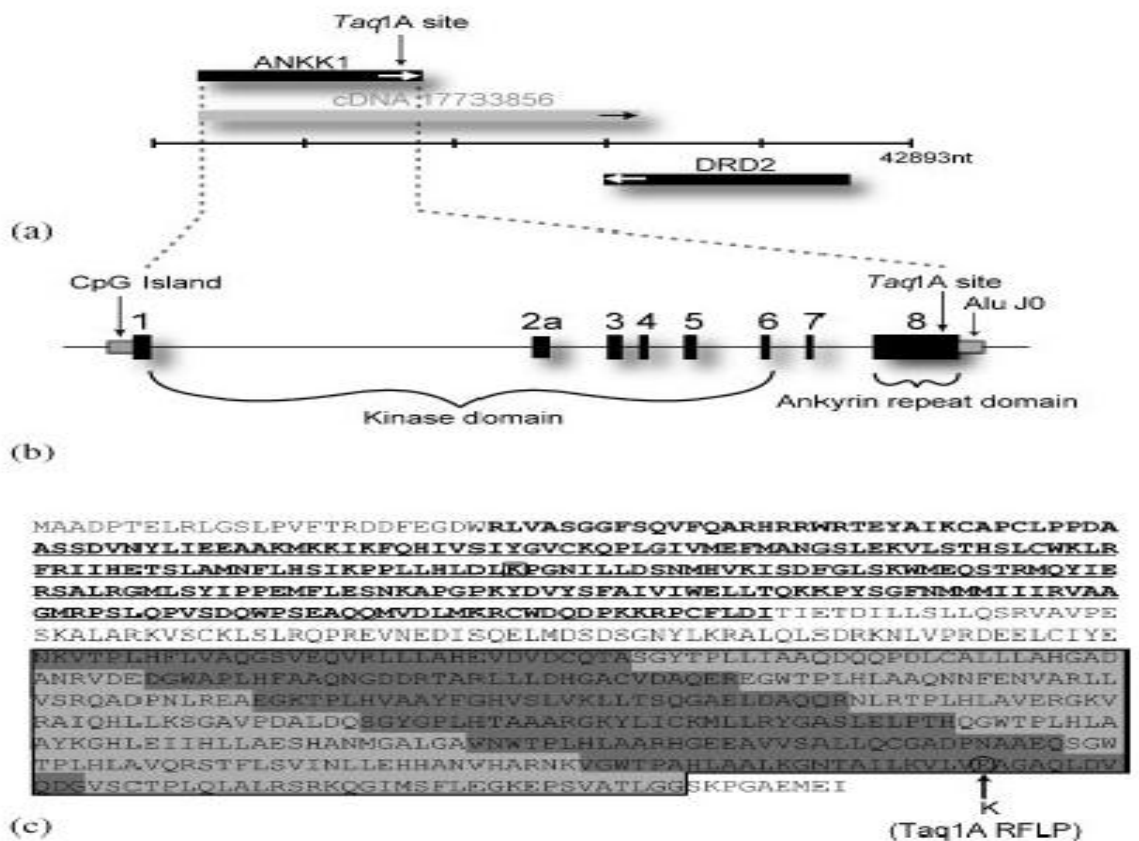
Penelitian yang juga dilakukan oleh Codeiro & Homero, 2014 pada 235 penduduk Brazil yang didiagnosis dengan skizofrenia dan dibandingkan dengan orang normal didapatkan bahwa terdapat polimorfisme Taq1A pada Alel A2 dibandingkan dengan kontrol (Brazil, 2014)

Penelitian ini terus berkembang hingga saat ini pembuktian bahwa terdapat hubungan juga antara polimorfisme Taq1A dengan fungsi kognitif, terutama pada pasien skizofrenia. Penelitian yang dilakukan oleh Sances Gistau, dkk. 2019 mendapatkan hubungan antara perubahan kognitif pada pasien psikotik, khusus pasien skizofrenia terhadap fungsi kognitif dari pasien itu sendiri (Gistau, 2019). Oleh karena itu, penelitian tentang polimorfisme Taq1A terus berkembang hingga saat ini. Namun, penelitian polimorfisme Taq1A rs 18000497 belum pernah dilakukan pada Suku Toraja di Indonesia.

2.5. Deteksi Polimorfisme Taq1A dengan metode PCR-RFLP

Sebuah reseptor berpasangan G-protein yang terletak pada neuron dopaminergik postsinaptik, DRD2 secara terpusat terlibat dalam jalur mesokortikolimbik yang memediasi pahala dan, dengan demikian, telah menjadi fokus banyak penelitian yang menyelidiki variasi genetik yang terkait dengan perilaku adiktif. Salah satu lokus polimorfik seperti itu, terkait dengan gen DRD2, adalah polimorfisme panjang fragmen restriksi (RFLP) bernama Taq1A (dbSNP_rs1800497). polimorfisme Taq1A terletak di E10 kb di bagian hilir gen DRD2 (g.32806C> T dalam entri basis data GenBank AF050737, dan karenanya tidak mungkin mengubah aktivitas DRD2 secara langsung. Diketahui bahwa linkage disequilibrium (LD) dengan Taq1A meluas ke DRD2 dan hingga 25 kb dari SNP Taq1A. Mungkin saja, oleh karena itu, bahwa Taq1A RFLP dalam LD

dengan polimorfisme fungsional yang belum teridentifikasi dalam DRD2, tetapi analisis mutasi luas yang mencakup lebih dari satu dekade telah gagal untuk mengkonfirmasi hal ini. Metode *polymerase chain reaction* ini dikenal sebagai PCR-RFLP (*Polymerase Chain Reaction - Restriction Fragment Length Polymorphism*). metode PCR-RFLP diketahui sangat spesifik, sangat kuat, efektif, dan mudah diterapkan dan diharapkan mampu mengkodekan ANKK1 pada hilir DRD2. Namun, kelemahan yang paling umum adalah waktu yang agak lama karena beberapa langkah PCR-RFLP.²⁹



Gambar 2.1. Organisasi genomik, struktur, dan urutan asam amino dari gen putatif kinase. a: Posisi relatif transkrip di sekitar lokus DRD2. b: Struktur genom gen putatif kinase yang dikuatkan oleh RT-PCR. c: Urutan asam amino dari gen diduga kinase. Domain kinase disorot dalam teks tebal dan digarisbawahi, domain berulang ankyrin kotak, dan unit berulang alternatif disorot dalam abu-abu terang dan gelap.

Karakteristik residu lisin kunci dari serin / domain threonine kinase disorot oleh kotak persegi. Residu yang dilingkari menunjukkan posisi nonsynonim Taq1ARFLP (dbSNP_rs1800497) yang menyebabkan p.Glu713Lis asam amino pengganti dalam gen kinase (Caroline, 2010)

2.6. Suku Toraja

2.6.1. Sejarah

Toraja adalah yang berasal dari ras proto melayu, dimana berdasarkan sejarah datang ke Indonesia sekitar tahun 1500 - 500 Sebelum Masehi. Kelompok ini datang dari Tiongkok bagian selatan dan Vietnam Utara (Yunan). Mereka datang melewati Indonesia Bagian Timur hingga sampai ke Toraja. Kata *Toraja* berasal dari bahasa Bugis, *To Riaja*, yang berarti "orang yang berdiam di negeri atas". Pemerintah kolonial Belanda menamai ini *Toraja* pada tahun 1909. Sebelum abad ke-20, Toraja tinggal di desa-desa otonom. Mereka masih menganut animisme dan belum tersentuh oleh dunia luar. Pada awal tahun 1900-an, misionaris Belanda datang dan menyebarkan agama Kristen. Setelah semakin terbuka kepada dunia luar pada tahun 1970-an, kabupaten Tana Toraja menjadi lambang pariwisata Indonesia (Kemendikbud, 2017) (Hollan, 1996)

2.6.2. Keluarga

Keluarga adalah kelompok sosial dan politik utama dalam Toraja. Setiap desa adalah suatu keluarga besar. Setiap *tongkonan* memiliki nama yang dijadikan sebagai nama desa. Keluarga ikut memelihara persatuan desa. Pernikahan dengan sepupu jauh (sepupu keempat dan seterusnya) adalah praktik umum yang memperkuat hubungan kekerabatan. Toraja melarang

pernikahan dengan sepupu dekat (sampai dengan sepupu ketiga) kecuali untuk bangsawan, untuk mencegah penyebaran harta. Hubungan kekerabatan berlangsung secara timbal balik, dalam artian bahwa keluarga besar saling menolong dalam pertanian, berbagi dalam ritual kerbau, dan saling membayarkan utang. (Laura, 2008) (Hollan, 1996)

2.6.3. Sosio-Kultural Suku Toraja

Dalam masyarakat toraja budaya yang paling terkenal ialah acara kematian atau biasa disebut dengan acara "*Rambu Solo*". Acara ini merupakan acara adat terbesar dan terlama prosesnya dalam budaya orang toraja. Istilah aluk rambu solo' terbangun dari tiga kata, yaitu aluk (keyakinan), rambu (asap atau sinar), dan turun. Dengan demikian, aluk rambu solo' dapat diartikan sebagai upacara yang dilaksanakan pada waktu sinar matahari mulai turun (terbenam). Sebutan lain untuk upacara ini adalah aluk rampe matampu'. Aluk artinya keyakinan atau aturan, rampe artinya sebelah atau bagian, dan matampu' artinya barat. Jadi, makna aluk rampe matampu' adalah upacara yang dilaksanakan di sebelah barat dari rumah atau tongkonan (Fuad, 2016) (Hollan, 1996)

Upacara adat yang dilakukan oleh masyarakat Toraja dilandasi oleh kepercayaan atau keyakinan leluhur mereka. Kepercayaan, aturan ataupun keyakinan leluhur tersebut adalah "Alok Todolo". Aluk todolo merupakan kepercayaan dan pemujaan kepada arwah leluhur. Dalam bahasa Toraja, *Aluk* artinya Kepercayaan atau agama dan *Todolo'* artinya nenek moyang atau leluhur. Aluk todolo menurut penganutnya diturunkan oleh Puang Matua kemudian diajarkan secara turun temurun kepada anak cucunya. Penganut kepercayaan aluk todolo meyakini bahwa Tuhan yang tertinggi adalah Puang Matua, pencipta manusia pertama dan alam dengan segala isinya dan sering pula disebut Totu Mampata yang artinya menciptakan manusia. Dalam rangka

penciptaan hidup bersama dan teratur, Puang Matua menurunkan Aluk Todolo dengan persyaratan hukumnya yang disebut *Pemali*. Aturan tersebutlah yang menjadi pegangan dan pijakan yang memengaruhi sendi kehidupan masyarakat Toraja (Demmalino, 2004) (Fuad 2016)

Pada dasarnya orang Toraja telah menanamkan arti kehidupan, arti kematian dan, cara menanggulangnya kepada setiap keturunannya. Upacara *rambu solo'* dalam budaya Toraja berimplikasi pada empat aspek yaitu; (Fuad, 2016)

a. Cinta, artinya pelaksanaan ritual *rambu solo'* adalah tanda cinta terhadap orang yang telah meninggal. Orang Toraja merasa *ma busung* (terkutuk) jika tidak mengupacarakan orang tuanya yang meninggal dengan layak sesuai dengan ketentuan *tana-nya* (takaran budaya).

b. *Prestise*, artinya bahwa ritual *rambu solo'* dilaksanakan berdasarkan martabat suatu rumpun keluarga. Jadi banyaknya hewan kurban yang disembelih dalam upacara *rambu solo'* menjadi tolak ukur tingginya martabat sebuah keluarga atau si mati.

c. Religius, artinya aspek religius juga menjadi salah satu alasan pelaksanaan ritual *rambu solo'*. Menurut mitos *aluk to dolo*, semakin banyak hewan kurban maka arwah "si mati" semakin terjamin pula masuk *puya* (surga).

d. Ekonomi, artinya dalam upacara *rambu solo'* juga diadakan pembagian warisan yang ditinggalkan si mati. Pembagian warisan itu didasarkan atas jumlah hewan kurban yang dipersembahkan tiap ahli waris. Sehingga tiap ahli waris berusaha mengurbankan hewan sebanyak-banyaknya untuk menguasai harta warisan.

2.6.4. Status Sosial dalam Acara *Rambu Solo*

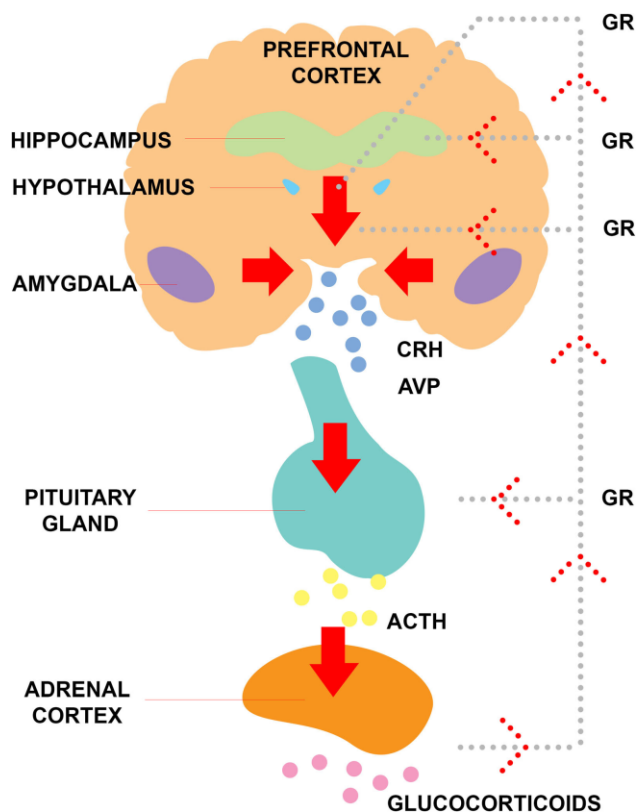
Dalam upacara *rambu solo* memiliki beberapa pandang perspektif yang berbeda-beda, seperti yang diungkapkan oleh Pebriani Soulun, dkk. 2018

dengan jumlah responden 15 orang mengungkapkan seratus persen semua setuju bahwa acara rambu solo merupakan acara kematian yang salah satunya bertujuan untuk menaikkan status sosial dan kebanggaan tersendiri bahwa mampu melaksanakan acara adat dengan mengurbankan hewan dengan segala kekayaannya bagi masyarakat lain. Semakin tinggi status sosial keluarga yang meninggal maka, semakin banyak kerbau/tedong dan babi yang akan dikorbankan. Untuk kalangan bangsawan tinggi/tana bulaan (puang/to parenge) menyembelih kerbau sekitar 24 sampai 100 ekor dan 32 ekor babi, untuk kalangan bangsawan menengah/tana bassi (tomakaka) menyembelih sekitar 7 ekor kerbau dan 22 ekor babi, sedangkan untuk golongan rakyat biasa /tana karurung menyembelih kerbau sekitar 1-5 ekor dan 16 ekor babi, dan untuk kalangan budak/kaunan (tana kua-kua), menyembelih sekitar 1-4 ekor babi (Ikhwanussafa, 2015)

Pada zaman dahulu ketika perbedaan kasta masih begitu terlihat, kerbau belang dengan harga ratusan juta hanya boleh dibeli oleh para bangsawan. Namun pada saat ini saat perekonomian antara kaum bangsawan dan non-bangsawan sudah hampir setara, siapa saja bisa membeli kerbau ini, harganya pun disesuaikan dengan kemampuan pembeli. Setiap kerbau pun memiliki fungsi berbeda yang dipercaya hanya boleh digunakan dalam upacara-upacara tertentu. Pada awalnya pun ada beberapa jenis kerbau yang terlarang dimiliki oleh seorang budak. Namun pada zaman sekarang ini status sosial seseorang berupa bangsawan atau budak sudah tidak begitu mempengaruhi pembelian kerbau. Pembeli kerbau akan menentukan harga kerbau menyesuaikan dengan uang yang dimilikinya, status sosialnya jarang diperhatikan (Bo'Do', 2008) (Jong, 2013).

2.7. Stressor Psikososial dan Proses Biologis

Masing-masing individu memiliki kerentanan genetik atau biologis yang dapat menahan sejumlah stressor. Namun, begitu ambang stress terlampaui, gangguan mental dapat timbul pada seseorang. Begitupun dengan gejala psikotik. Stress yang sangat tinggi akan mengubah mekanisme biologis dari otak, apalagi jika ditambah dengan kerentanan gen. Dari perspektif ini, kita dapat melihat bahwa stressor psikososial yang berlangsung secara kronik, mampu mengubah keadaan biologis dari otak yang dikenal dengan gangguan pada Hipotalamus-Pituitary-Adrenokortikal Aksis (HPA Aksis). Penejelasan dari HPA aksis dapat dilihat pada gambar 2.2 (Danasa, 2017)



Gambar 2.2. Regulasi Glukokortikoid dari Hipotalamus-Pituitari-Adrenokortikal Aksis (HPA Aksis)

Selain itu, teori *the stress-vulnerability model* menjadi salah satu faktor yang mempengaruhi terjadi kejadian skizofrenia atau gejala psikotik. Seseorang yang telah mengalami trauma yang besar akan menimbulkan psikopatologi yang

mungkin tidak terlalu bermakna dan dapat membaik dengan mekanisme defens yang dibuat oleh orang tersebut. Namun, stress awal yang besar telah membuat kerentanan terhadap seseorang sehingga ketika muncul stressor lainnya yang lebih ringan dapat memberikan gejala yang ringan maupun gejala yang lebih berat dari sebelumnya. Stressor ini akan mempengaruhi proses HPA aksis yang telah bermasalah sebelumnya karena adanya stressor yang lebih besar sebelumnya. Stressor awal yang besar membuat keadaan biologis otak rentan untuk mengalami gangguan kembali jika mendapatkan stressor (Robert A, 2019)

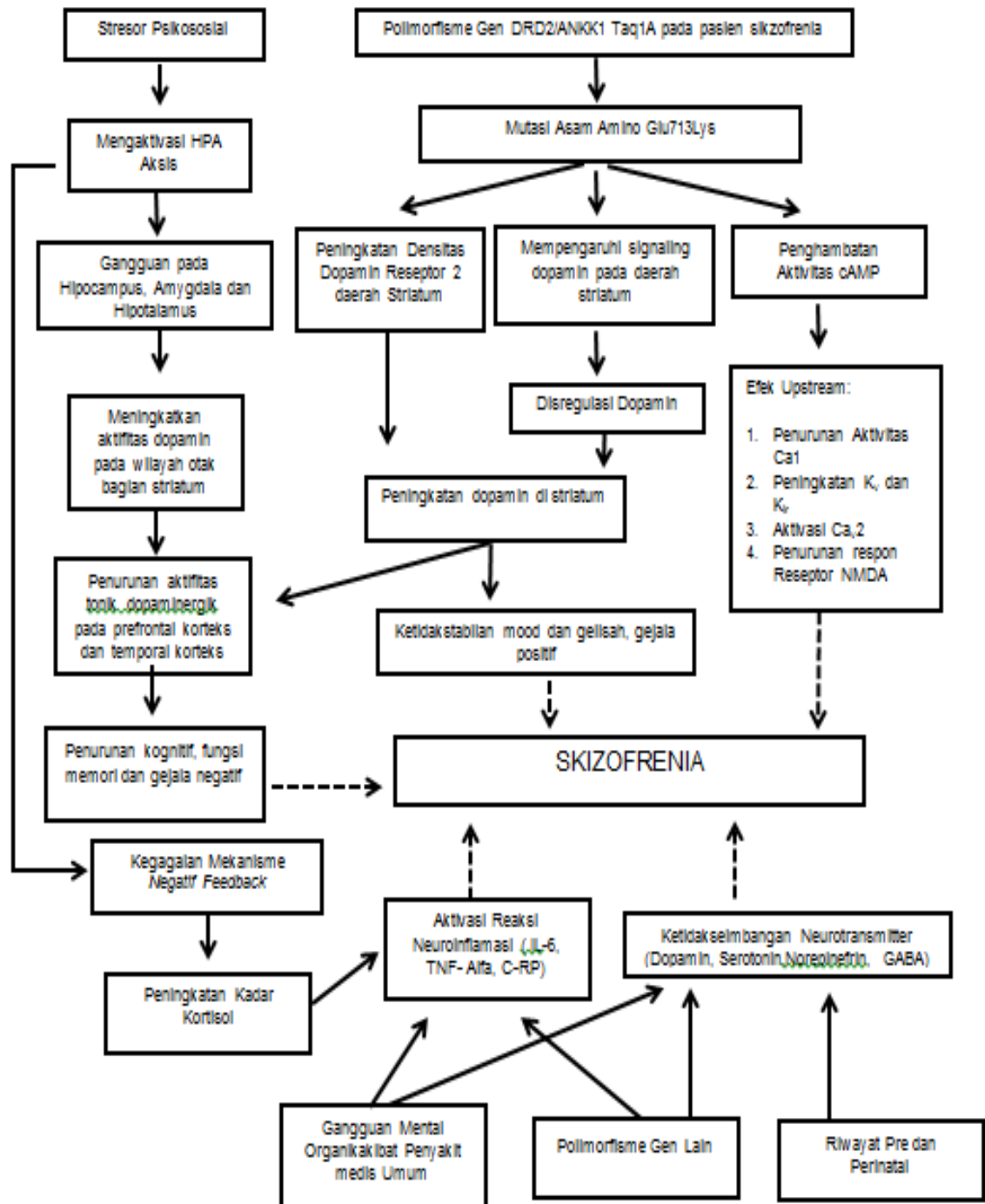
Disregulasi hormon yang terjadi pada HPA aksis ialah hormon kortisol. Kortisol adalah penanda stres biologis, produk akhir dari aktivasi sumbu HPA sebagai respons terhadap stres dan dapat diperoleh melalui plasma, saliva, dan urin. Kortisol memiliki ritme diurnal standar yang dapat dinilai saat sampel dikumpulkan sepanjang hari. Selain menghitung siklus hariannya, reaktivitas stres dapat diukur saat kortisol diukur dalam sampel air liur yang telah dikumpulkan saat seseorang sedang menjalani tugas yang menimbulkan stres. Oleh karena itu, disregulasi HPA aksis dapat dievaluasi secara global untuk mengatasi kerentanan yang mendasari stres, dan secara lokal, sensitivitas dapat dievaluasi sebagai respons terhadap tugas stres tertentu. Temuan dalam populasi skizofrenia menunjukkan peningkatan kortisol (ukuran fisiologis dari responsivitas stres) pada banyak individu dengan psikosis, dengan beberapa hasil variabel yang menunjukkan hiper dan fungsi hipo dari HPA Aksis (Danessa, 2017).

Penelitian yang dilakukan oleh Robert McCutcheon, dkk yang melihat hubungan stressor psikososial dan konektivitas otak melalui *functional MRI* didapatkan bahwa dari yang direkrut melalui relawan yang ingin berpartisipasi melalui online, *leaflet*, dan surat kabar/majalah, dengan membedakan antara dua kelompok yang mendapatkan stressor psikososial kronik dan kelompok yang

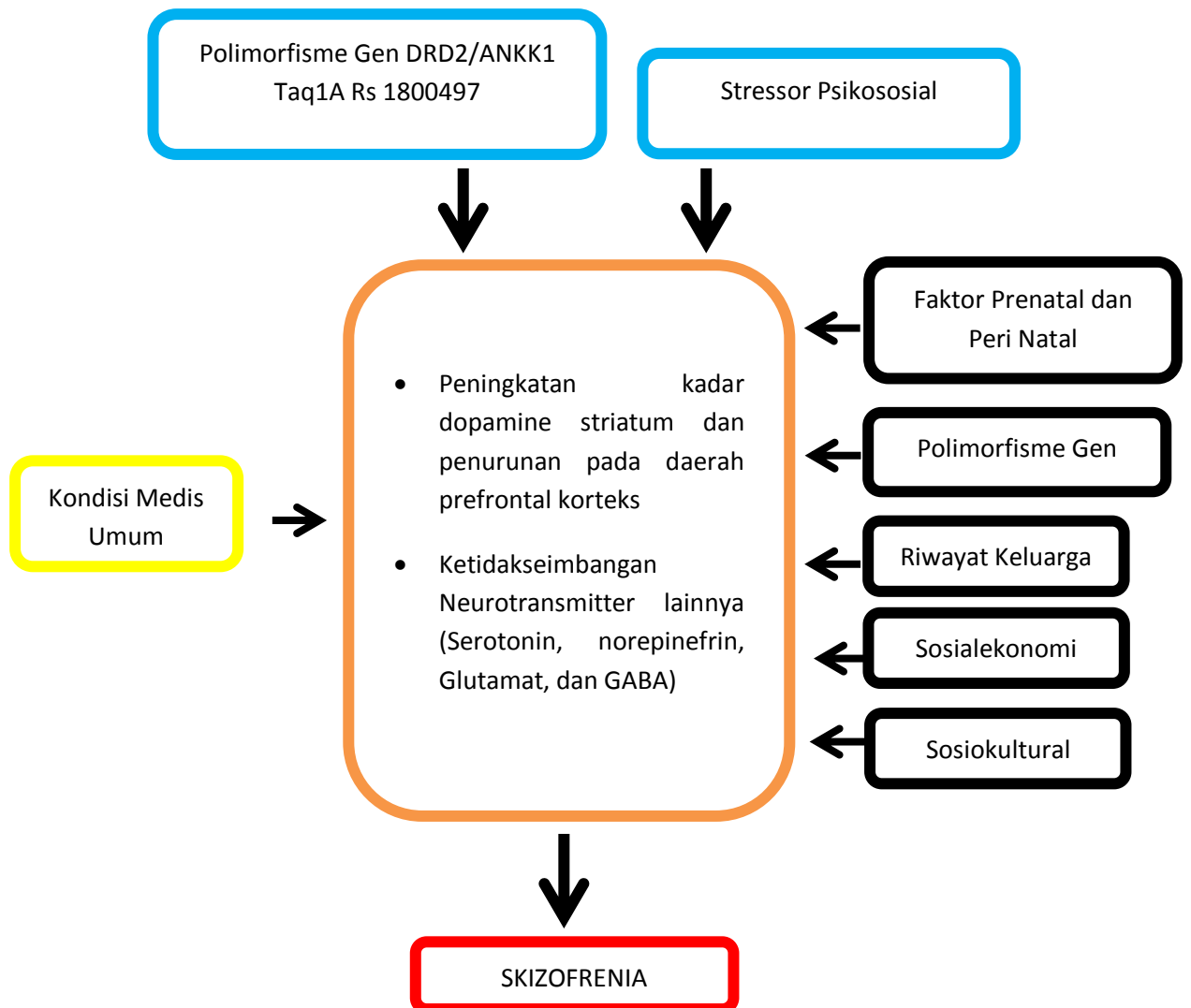
minimal paparan stressor psikososial atau kelompok yang tidak terekspos oleh stressor dengan jumlah sampel pada kelompok dengan paparan sebesar 22 dan minimal/tak exposure sebesar 20 partisipan, diperoleh hasil bahwa pada kelompok paparan stressor psikososial kronik mengalami gangguan konektivitas otak pada daerah kortikostriatal (Robert A, 2019)

BAB III KERANGKA TEORI & KERANGKA KONSEP






3.1. Kerangka Teori



3.2. Kerangka Konsep



Keterangan:

-  Variabel Bebas
-  Variabel Antara
-  Variabel Tergantung
-  Variabel Perancu
-  Variabel Kendali