

TESIS

HUBUNGAN POLIMORFISME GEN *CATHECOL-O-METHYLTRANSFERASE* (COMT) Val158Met DENGAN RESPON TERAPI RISPERIDON DAN FUNGSI KOGNITIF PADA PENDERITA SKIZOFRENIA

Disusun dan Diajukan oleh

dr. Tri Anny Rakhmawati
C106 216 203



DEPARTEMEN ILMU KEDOKTERAN JIWA
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021

HUBUNGAN POLIMORFISME GEN *CATHECOL-O-METHYLTRANSFERASE* (COMT) Val158Met DENGAN RESPON TERAPI RISPERIDON DAN FUNGSI KOGNITIF PADA PENDERITA SKIZOFRENIA

KARYA AKHIR

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi

Ilmu Kedokteran Jiwa

Disusun dan Diajukan oleh :

TRI ANNY RAKHMAWATI

Kepada

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

LEMBAR PENGESAHAN

**HUBUNGAN POLIMORFISME GEN CATHECOL-O- METHYLTRANSFERASE
(COMT) Val158Met DENGAN RESPON TERAPI RISPERIDON DAN FUNGSI
KOGNITIF PADA PENDERITA SKIZOFRENIA**

*Relationship Cathecol-O-Methyltransferase (COMT) Val158Met Polymorphism with
Treatment Response to Risperidone and Cognitive Function in Patients with
Schizophrenia*

Disusun dan diajukan oleh:

TRI ANNY RAKHMAWATI
C106216203

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis-I Ilmu Kedokteran Jiwa
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal **11 Februari 2021**
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing Utama



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

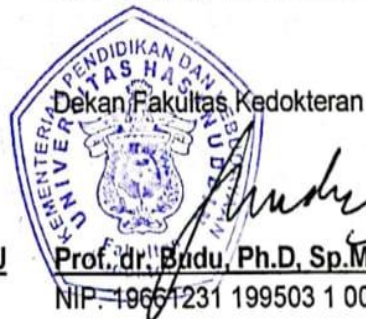
Pembimbing Pendamping



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



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



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

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Tri Anny Rakhmawati
NIM : C106216203
Program Studi : Ilmu Kedokteran Jiwa
Jenjang : S2 (Spesialis)

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul **HUBUNGAN POLIMORFISME GEN *CATHECOL-O-METHYLTRANSFERASE (COMT) Val158Met* DENGAN RESPON TERAPI RISPERIDON DAN FUNGSI KOGNITIF PADA PENDERITA SKIZOFRENIA** adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 7 April 2021

Yang Menyatakan



Tri Anny Rakhmawati

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 "Hubungan Polimorfisme Gen *Catechol-O-Methyltransferase* (COMT) Val158met dengan Respon Terapi Risperidon dan Fungsi Kognitif pada Penderita Skizofrenia" sebagai salah satu persyaratan dalam 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. Rektor Universitas Hasanuddin, 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 Kepala Program Studi dan Ibu dr. Eryln Limoa, Ph.D, Sp.KJ sebagai Pembimbing Pendamping, 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 saya dalam proses penyusunan tesis ini.

3. Guru besar di bagian Ilmu Kedokteran Jiwa, Bapak Prof. dr. Andi Jayalangkara Tanra, Ph.D, Sp.KJ(K) dan Ibu Prof. dr. Nur Aeni Malawat, Sp.KJ(K), A&R, yang bijaksana dan selalu menjadi panutan, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada saya dalam berbagai kegiatan selama masa pendidikan. Terima kasih untuk semua ajaran, bimbingan, nasehat dan dukungan yang diberikan sehingga mendorong saya untuk menyempurnakan tesis ini.
4. Kepala Departemen Psikiatri FK-UNHAS, Bapak Dr. dr. Sonny T. Lisal, Sp.KJ yang telah sabar membimbing saya serta memberikan dukungan moril selama menjalani pendidikan.
5. Penasihat Akademik saya, Bapak Dr. dr. H.M Faisal Idrus, Sp.KJ(K) yang bersedia membimbing dan memberikan arahan kepada saya dalam berbagai kegiatan selama masa pendidikan.
6. Bapak dr. Kristian Liaury, Ph.D, Sp.KJ sebagai Penguji Lokal dan dr. Firdaus Hamid, Ph.D sebagai Penguji Luar atas kritik, saran-saran, dan arahan yang bermanfaat sehingga mendorong saya untuk menyempurnakan tesis ini.
7. Seluruh supervisor, staf dosen dan staf administrasi Psikiatri FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan motivasi kepada saya selama pendidikan.
8. Teman-teman seangkatan, dr. Otto Parandangi, dr. Yuliasuty, dr. Herwina, dr. Mirna M Zain dan dr. Lilik Haryani 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. Kedua orang tua ayahanda Sugiarto dan Ibunda Suidah Faizah atas kasih sayang, dukungan, dan terutama doa yang senantiasa diberikan sehingga bisa melewati masa pendidikan ini. Saudara, Eko Rahmat Rozali Nawawi, Dwi Rahmadhani Yuliansyah, SP, Tri Anna Rakhmawati, ST atas semangat, dan doa yang selalu diberikan.
11. Seluruh responden penelitian yang telah turut dalam penelitian ini atas bantuannya selama masa penelitian.
12. Pihak-pihak yang tidak dapat saya sebutkan namanya satu persatu, yang telah memberikan bantuan dalam berbagai hal.

Saya menyadari sepenuhnya bahwa penyusunan tesis ini masih jauh dari kesempurnaan. Semoga tesis yang telah saya susun ini yang diajukan dalam Ujian Akhir Nasional / National Board Examination (NBE) mendapatkan penilaian, kritik, dan saran yang membangun untuk perbaikan tesis ini selanjutnya.

Makassar, April 2021



Tri Anny Rakhmawati

ABSTRAK

Tri Anny Rakhmawati Hubungan Polimorfisme Gen *Catechol-O-Methyltransferase* (COMT) Val158Met Dengan Respon Terapi Risperidon Dan Fungsi Kognitif Pada Penderita Skizofrenia (*dibimbing oleh Saidah Syamsuddin dan Erlyn Limoa*)

Latar Belakang : Skizofrenia merupakan gangguan jiwa berat, yang dipengaruhi faktor genetik. Adanya aktivitas gen Catechol-O Methyltransferase (COMT) pada degradasi dopamin dapat berperan pada respon terapi pemberian antipsikotik dan perburukan fungsi kognitif pada penderita skizofrenia.

Tujuan : Mengetahui hubungan antara polimorfisme gen COMT Val158Met dengan respon terapi risperidon dan fungsi kognitif pada penderita skizofrenia.

Metode : Subjek penelitian sebanyak 200 orang dan dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok pertama 100 penderita skizofrenia dan 100 orang sehat sebagai kontrol. Dilakukan penilaian respon terapi dengan mengukur skor PANSS pada pekan 0, pekan ke 2, pekan ke 4 dan dilakukan penilaian fungsi kognitif dengan Trail Making Test (TMT) pada pekan ke 4 pada kelompok penderita skizofrenia.

Hasil : Individu dengan alel Met mempunyai resiko 3,353 kali menderita skizofrenia dibandingkan individu dengan alel Val. Secara statistik, pada pekan ke 0 terlihat kecenderungan nilai PANSS gejala positif lebih tinggi pada penderita skizofrenia genotip Met homozigot dan heterozigot dan nilai PANSS gejala negatif yang lebih tinggi pada penderita skizofrenia genotip Val/Val. Genotip Met homozigot dan heterozigot cenderung memiliki respon terapi dan fungsi kognitif yang lebih baik dibandingkan genotip Val/Val walaupun tidak terdapat hubungan yang bermakna

Kesimpulan : Walaupun alel Met gen COMT Val158Met beresiko 3,353 kali mengalami skizofrenia namun memberikan respon terapi dan fungsi kognitif yang lebih baik dibandingkan alel Val.

Kata kunci : Polimorfisme COMT Val158Met, risperidon, skizofrenia, fungsi kognitif, respon terapi

ABSTRACT

Tri Anny Rakhmawati Relationship Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val158Met Polymorphism with Treatment Response to Risperidone and Cognitive Function in Patients with Schizophrenia (*survised by Saidah Syamsuddin dan Eryln Limoa*)

Background : Schizophrenia is a complex and severe mental disorder, suggesting genetic factors involvement. The role of Catechol-O-Methyltransferase (COMT) gene in the degradation of dopamine could be related to treatment response to antipsychotics and cognitive functions in schizophrenia.

Aims: We investigated the association between genotypic polymorphisms of COMT Val158Met and treatment response to risperidone and cognitive function in schizophrenia patients.

Methods and Material: We recruited 200 subjects and later divided them into 2 groups. The first group consisted of 100 subjects with schizophrenia and the second group consisted of 100 healthy volunteers. Clinical improvement of schizophrenia group assessed thrice in 4 weeks (on admission, on the 2nd, and 4th week) using the PANSS Score. The cognitive test in the schizophrenia group was assessed in the 4th week using TMT.

Results: Our study found that individuals with the Met allele have a 3.353 times risk for schizophrenia. PANSS positive score tends to higher in schizophrenia with Met allele whereas PANSS negative score tends to higher in Val/Val genotype on admission. Schizophrenia with Met allele tends to finish the test faster TMT A and TMT B than to Val / Val genotype. Even though no significant association, schizophrenia with Met allele tends to have a better treatment response and cognitive function compared to Val/Val genotype.

Conclusions: We concluded that COMT Val158Met polymorphism has an influence on treatment response to risperidone and cognitive function in schizophrenia.

Keywords: COMT Val158Met polymorphism, risperidone, schizophrenia, treatment response, cognitive function

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA	iii
KATA PENGANTAR	iv
ABSTRAK	vii
<i>ABSTRACT</i>	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Umum	3
D. Tujuan Khusus	4
E. Hipotesis Penelitian	4
F. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
A. Skizofrenia	5
B. Kriteria Diagnostik Skizofrenia.....	6
C. Gambaran dan Perjalanan Klinis Skizofrenia.....	7
D. Etiologi Skizofrenia.....	9
E. Biosintesis Dopamin	13
F. Polimorfisme Genetik	17
G. Peranan COMT.....	18
H. Polimorfisme Gen COMT Val158Met.....	20
I. Polimorfisme Gen COMT Val158Met pada Respon Terapi	23
J. Polimorfisme Gen COMT Val158Met pada Fungsi Kognitif	24

K. Risperidon	25
L. PANSS (<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>)	26
M. Trail Making Test	28
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP	
A. Kerangka Teori	30
B. Kerangka Konsep	31
BAB IV METODE PENELITIAN	
A. Desain Penelitian	32
B. Tempat dan Waktu Penelitian	32
C. Populasi Penelitian	32
D. Sampel Penelitian	36
E. Perkiraan Besar Sampel Penelitian	36
F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	33
G. Izin Penelitian dan Kelaikan Etik (<i>Ethical Clearance</i>)	34
H. Jenis Data dan Instrumen Penelitian	34
I. Manajemen Penelitian	35
a. Alokasi Subjek	35
b. Alat dan Bahan	35
c. Cara Kerja	35
d. Cara Kerja Pengambilan Darah.....	36
e. Prosedur Pemeriksaan PCR dan RFLP Gen COMT Val158Met	36
J. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	41
K. Definisi Operasional	41
L. Kriteria Objektif	42
M. Alur Penelitian	44
BAB V HASIL PENELITIAN	
A. Karakteristik Subjek Penelitian	45
B. Hubungan Nilai PANSS Dengan Polimorfisme Gen COMT Val158Met Pada Kelompok Penderita Skizofrenia	47
C. Hubungan Waktu TMT-A Dan TMT-B Dengan Polimorfisme Gen COMT Val158Met pada penderita skizofrenia	50

BAB VI PEMBAHASAN	52
BAB VII KESIMPULAN, KETERBATASAN DAN SARAN	64
A. Kesimpulan	64
B. Saran	64
DAFTAR PUSTAKA	65
LAMPIRAN	76

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 5.1 Karakteristik subjek penelitian polimorfisme gen COMT Val158Met	45
Tabel 5.2 Hubungan polimorfisme gen COMT Val158Met dengan alel pada kelompok penderita skizofrenia dan kelompok orang sehat	46
Tabel 5.3 Perbandingan skor PANSS polimorfisme gen COMT Val158Met	47
Table 5.4 Hubungan polimorfisme gen COMT Val158Met dengan respon terapi	49
Tabel 5.5 Perbandingan waktu TMT A dan TMT B dengan polimorfisme gen COMT Val158Met pada kelompok penderita skizofrenia	50
Table 5.6 Hubungan polimorfisme gen COMT Val158Met dengan fungsi kognitif pada kelompok penderita skizofrenia	51

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1. Mediasi kombinasi faktor genetik dan lingkungan dalam variasi struktural dan resiko penyakit.....	11
Gambar 2.2. Biosintesis Dopamin.....	15
Gambar 2.3. Proses DNA menentukan trait	17
Gambar 2.4. Gen COMT	21
Gambar 5.1 Sebaran polimorfisme gen COMT Val158Met berdasarkan genotip	46
Gambar 5.2 Sebaran polimorfisme gen COMT Val158Met berdasarkan Alel	46
Gambar 5.3 Perbandingan skor PANSS pada polimorfisme gen 158 Val/Met berdasarkan genotip	48
Gambar 6.1 Gambar 6.1 Hipotesis dopamin di jalur mesolimbik....	56
Gambar 6.2 Hipotesis dopamin di jalur mesocortikal.....	57
Gambar 6.3 Transmisi dopamin fase tonik dan fase phasik di nucleus accumbens dan pre frontal cortex.....	58
Gambar 6.4 Interaksi dopamin dan serotonin pada jalur nigrostriatal.....	59
Gambar 6.5 Berbagai gen pada sinaps NMDA pada skizofrenia.....	60
Gambar 6.6 Skema hubungan hipotetis berbentuk U terbalik antara status DA kortikal dan fungsi kognitif pada PFC.....	63

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran I. Persetujuan subjek penelitian (<i>Informed consent</i>)	76
Lampiran II <i>Positive and Negative Syndrome Scale</i> PANSS	80
Lampiran III Trail Making Test	82
Lampiran IV Surat Persetujuan Atasan	86
Lampiran V Rekomendasi persetujuan etik	87
Lampiran VI Surat Selesai Penelitian	88

DAFTAR SINGKATAN

<i>BACS-J</i>	<i>Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia</i>
COMT	<i>Catechol-O-Methyl Transferase</i>
DAT	<i>Dopamine transporter</i>
DBH	<i>Dopamine β-hydroxylase</i>
DDC	<i>Dihydroxyphenylalanine (DOPA) decarboxylase</i>
DLPFC	Dorsolateral prefrontal cortex
HVA	<i>Homovalinic acid</i>
MAO	monamine oxidase
PANSS	<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>
PFC	Prefrontal cortex
TH	<i>Tirosin hidroksilase</i>
TMT	<i>Trail Making Test</i>
VLPFC	Ventromedial prefrontal cortex
VMAT	<i>Vesicular monoamine transporter</i>
VTA	<i>Ventral tegmentum area</i>
WAIS-DS	Wechsler Adult Intelligence Scale III subtest Digit Span
WCST	<i>The Winconsin Card Sorting Test</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Skizofrenia adalah suatu sindrom klinis yang sangat bervariasi, dan sangat mengganggu, psikopatologi yang melibatkan kognisi, emosi, persepsi, dan perilaku. Gambaran gangguan ini berbeda-beda pada tiap pasien dan berlangsung sepanjang waktu, serta efek dari gangguan ini selalu berat dan berlangsung kronis. (Kaplan, 2015). 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). Jumlah kasus gangguan jiwa terus bertambah yang berdampak pada penambahan beban negara dan penurunan produktivitas manusia untuk jangka panjang (Kemenkes RI, 2016).

Penyebab terjadinya skizofrenia masih belum diketahui secara jelas. Sampai saat ini masih diyakini bahwa skizofrenia merupakan suatu sindroma (fenomena kompleks) karena adanya interaksi antara kondisi biologik, kondisi psikologik, dan kondisi sosial. Pada kondisi biologik, hipotesis yang paling sering dikemukakan ialah skizofrenia timbul akibat hiperaktivitas neurotransmitter dopamin di bagian-bagian tertentu dari otak

sehingga terjadi pelepasan dopamin yang berlebihan (Maramis, 1998 ; Kaplan, 2015).

Pengobatan penyakit skizofrenia saat ini dapat dilakukan dengan obat antipsikotik. Antipsikotik diklasifikasikan menjadi antipsikotik generasi pertama dan antipsikotik generasi kedua. Pemberian antipsikotik pada pasien skizofrenia dengan cara monoterapi maupun terapi kombinasi dari kedua generasi, memberikan respon terapi yang berbeda-beda pada setiap individu. Penemuan etiologi dan patofisiologi skizofrenia penting untuk memberi arah pengobatan rasional. Risperidon adalah obat antipsikotik atipikal yang sering digunakan secara luas dalam pemilihan terapi pasien dengan skizofrenia. Respon terapi dengan Risperidon dipengaruhi oleh banyak faktor termasuk genetik. (Aneja, 2018). Penelitian sebelumnya menunjukkan polimorfisme gen berperan pada respon terapi dilihat dari perbaikan nilai PANSS dan CGI pada penderita skizofrenia yang mendapat antipsikotik (Syamsuddin et al., 2019, Yuniasari, 2019 ; Padad, 2020).

Penanganan dan terapi yang efektif terus diteliti untuk memperbaiki kualitas hidup penderita skizofrenia sehingga bisa produktif dan diterima kembali dalam masyarakat (WHO, 2020). Adanya perbedaan respon terapi antipsikotik, permasalahan lain sehingga tidak tercapai terapi yang efektif adalah adanya perburukan fungsi kognitif pada penderita skizofrenia. Diperkirakan sekitar 98% pasien skizofrenia menunjukkan adanya perburukan fungsi kognitif (Torniainen, M., 2013 ; Bhattacharya, K., 2015)

Salah satu gen yang mempengaruhi respon terapi dan fungsi kognitif adalah *Catechol-O-Methyl Transferase* (COMT) karena fungsinya

memecah (*clearance*) cathecol - cathecol aktif seperti noradrenergik, adrenergik, dan dopamin (Mannisto and Kaakkola, 1999). Pada area prefrontal korteks, COMT berperan dalam meregulasi dopamin dan mempengaruhi respons neurofisiologis (Egan et al., 2001 ; Bosia, M et al, 2015). Adanya polimorfisme pada gen COMT Val158Met akan menyebabkan perubahan pada regulasi dopamin sehingga mempengaruhi respon terapi dan fungsi kognitif. (Egan et al., 2001 ; Bosia, M et al, 2015). Penelitian gen COMT Val158Met pada penderita skizofrenia belum pernah dilakukan di Makassar sehingga peneliti tertarik untuk melihat adanya hubungan antara polimorfisme gen COMT Val158Met dengan respon terapi dan fungsi kognitif pada penderita skizofrenia.

B. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

“Apakah terdapat hubungan antara polimorfisme gen COMT Val158Met dengan respon terapi risperidon dan fungsi kognitif pada penderita skizofrenia ?“

C. TUJUAN UMUM

Mengetahui hubungan antara polimorfisme gen COMT Val158Met dengan respon terapi risperidon dan fungsi kognitif pada penderita skizofrenia.

D. TUJUAN KHUSUS

1. Menilai sebaran polimorfisme gen COMT Val158Met pada penderita skizofrenia dan orang sehat.
2. Menilai respon terapi dan fungsi kognitif pada penderita skizofrenia.
3. Menilai hubungan polimorfisme gen COMT Val158Met dengan respon terapi dan fungsi kognitif pada penderita skizofrenia.

E. HIPOTESIS PENELITIAN

Terdapat hubungan antara polimorfisme gen COMT Val158Met dengan respon terapi risperidon dan fungsi kognitif pada penderita skizofrenia.

F. MANFAAT PENELITIAN

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai bahan acuan untuk tatalaksana komprehensif dengan gen COMT Val158Met sebagai indikator potensial untuk melihat respon terapi risperidon dengan perbaikan gejala klinis yang terjadi dan fungsi kognitif pada penderita skizofrenia.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah terutama dalam bagian Psikiatri Biologi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. SKIZOFRENIA

Skizofrenia berasal dari bahasa Jerman, yaitu “*schizo*” yang artinya perpecahan / *split* dan “*phrenos*” yang artinya pikiran. Prevalensi skizofrenia di Amerika Serikat dilaporkan bervariasi terentang dari 1 sampai 1,5 persen dengan angka insidens 1 per 10.000 orang per tahun. Gejala pada pria biasanya timbul pada akhir masa kanak-kanak atau awal usia 20-an, sedangkan pada wanita pada usia 20-an atau awal 30-an (Kaplan, H., *et.al.*, 2010).

Skizofrenia adalah sebuah sindrom klinis psikopatologi yang melibatkan pola pikir (*cognition*), emosi (*emotion*), pengamatan (*perception*), dan aspek perilaku lain. Kondisi ini biasanya berawal sebelum umur 25 tahun dan bisa terjadi pada semua kelas sosial. Pasien dan keluarga sering dikucilkan oleh masyarakat di sekitarnya karena ketidakpahaman tentang penyakit ini (Jones and Buckley., 2005).

Mekanisme yang menyebabkan penyakit ini masih belum jelas, tetapi beberapa bukti menunjukkan bahwa penyebab penyakit ini adalah multi kausa dan multi faktor. Faktor - faktor tersebut antara lain faktor genetik, faktor neurodevelopmental, dan faktor sosial (Lewis and Lieberman., 2000 ; Frankle *et al.*, 2003 ; Harrison and Weinberger., 2005) dan faktor imun (Brown., 2006 ; Torrey *et al.*, 2007). Skizofrenia bukan gangguan jiwa yang statis tetapi suatu proses dinamis yang menyebabkan

disregulasi dari berbagai *pathway* (Lang *et al.*, 2007). Faktor lain yang diduga berperan adalah adanya degeneratif pada sistem saraf pusat (*neurodegeneration*) (Gupta & Kulhara., 2010).

B. KRITERIA DIAGNOSIS SKIZOFRENIA

Berdasarkan kriteria skizofrenia diambil menurut *Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorder, Fifth Edition (DSM-5)*, yaitu dijelaskan bahwa untuk menegakkan diagnosis skizofrenia harus memenuhi kriteria :

- A. Jika ada dua atau lebih gejala dibawah ini, dimana gejala ini tampak secara signifikan selama period 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
 - 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 autisme 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).

C. GAMBARAN DAN PERJALANAN KLINIS SKIZOFRENIA

Sebagaimana masalah psikopatogenesis yang sampai sekarang masih belum jelas, maka kriteria klinis dari gangguan skizofrenia pun hingga kini masih menyisakan beberapa masalah. Pertama, tidak ada tanda dan gejala yang patognomonik untuk skizofrenia, artinya setiap tanda dan gejala yang ditemukan pada skizofrenia dapat ditemukan pada gangguan psikiatrik lain. Kedua, tanda dan gejala skizofrenia dapat berubah dari waktu ke waktu, artinya tanda dan gejala yang ditemukan saat ini dapat saja menghilang di waktu yang lain atau sebaliknya, yang sekarang tidak ditemukan mungkin akan muncul di waktu yang lain. Ketiga, gangguan pikiran pasien harus ditegakkan setelah mempertimbangkan tingkat pendidikan, kemampuan intelektual, dan faktor kultural, artinya klinisi

tidak boleh menetapkan adanya gangguan pemahaman konsep yang abstrak pada pasien bila ternyata kultur yang berlaku di lingkungan pasien memang mempercayai hal itu (Maramis, 1998).

Gangguan skizofrenia berlangsung secara perlahan-lahan, meliputi beberapa fase, mulai dari fase prodromal, fase aktif, dan keadaan residual.

1. Fase Prodromal

Fase prodromal adalah periode terjadinya perubahan perilaku sebelum gejala yang nyata muncul. Tanda dan gejala fase prodromal biasa berupa kecemasan, gelisah, merasa di teror, atau depresi. Dari penelitian retrospektif terhadap pasien skizofrenia didapatkan bahwa sebagian dari mereka mengeluhkan keluhan somatik seperti nyeri kepala, nyeri punggung dan otot, kelemahan, dan masalah pencernaan. Perubahan minat, kebiasaan dan perilaku, dan pasien mengembangkan gagasan abstrak, filsafat, dan keagamaan. Gejala prodromal ini dapat berlangsung beberapa bulan hingga tahun sebelum diagnosis pasti skizofrenia ditegakkan (Kirkpatrick & Tek, 2005).

2. Fase Aktif

Fase aktif skizofrenia ditandai dengan gangguan jiwa yang nyata secara klinis, yaitu kekacauan alam pikiran, perasaan, dan perilaku. Penilaian terhadap realitas mulai terganggu dan pemahaman terhadap dirinya atau tilikannya buruk atau bahkan tidak ada (Kirkpatrick & Tek, 2005).

3. Fase Residual

Fase residual atau stabil muncul setelah fase akut atau setelah terapi dimulai. Ditandai dengan menghilangnya beberapa gejala klinis

skizofrenia sehingga tinggal hanya satu atau dua gejala sisa yang tidak terlalu nyata secara klinis, misalnya penarikan diri secara sosial, hendaya fungsi peran, perilaku aneh (bicara dan atau tertawa sendiri), hendaya dalam perawatan diri, penumpukan afek, serta hendaya dalam fungsi peran sosial (Jones & Buckleyd, 2005).

D. ETIOLOGI SKIZOFRENIA

Meskipun telah banyak dilakukan penelitian untuk mengungkapkan psikopatogenesis gangguan skizofrenia, tetapi sampai kini belum didapatkan hasil yang kiranya dapat di terima oleh semua pihak. Sampai saat ini masih diyakini bahwa skizofrenia merupakan suatu sindroma (fenomena kompleks) karena adanya interaksi antara kondisi biologik, kondisi psikologik, dan kondisi sosial (Maramis, 1998; Kaplan, 2015).

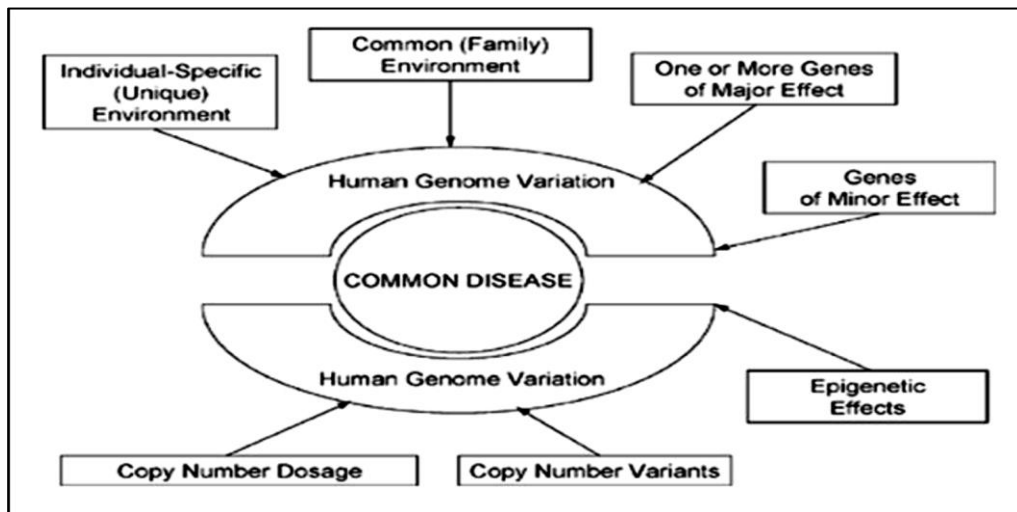
Terdapat beberapa pendekatan yang dominan dalam menganalisa penyebab skizofrenia, antara lain :

1. Faktor Genetik

Faktor keturunan berperan dalam timbulnya skizofrenia. Hal ini telah dibuktikan dengan penelitian tentang keluarga-keluarga penderita skizofrenia terutama pada anak-anak kembar monozigot. Angka kesakitan bagi saudara tiri ialah 0,9 – 1,8%, bagi saudara kandung 7 – 15%, bagi anak dengan salah satu orangtua menderita skizofrenia sebesar 40 – 68%, bagi kembar heterozigot sebesar 2 – 15%, bagi kembar monozigot sebesar 61 – 86%. Penelitian-penelitian genetika terbaru telah memberikan bukti yang kuat bahwa terdapat setidaknya

sembilan area kromosom yang berhubungan dengan gangguan skizofrenia yaitu : 1q, 5q, 6p, 6q, 8p, 10p, 13q, 15q, dan 22q. penelitian selanjutnya terhadap area-area kromosom ini memperlihatkan beberapa gen yang berhubungan kuat dengan skizofrenia antara lain yaitu *α-7 nicotinic receptor*, DISC 1, GRM 3, SCZD1 181510 pada kromosom 5q23-q35, COMT 116970 pada kromosom 22q11,21 yang berfungsi dalam *encoding* dopamin, NRG 1, RGS 4, dan G 72. Penelitian terbaru mengungkapkan bahwa mutasi yang terjadi pada gen-gen *dystrobrevin* (DTNBP1) dan *neureglin 1* berhubungan dengan gambaran atau gejala negatif dari skizofrenia. Hal ini dapat menjelaskan mengapa ada gradasi tingkat keparahan dari ringan sampai berat pada orang-orang yang mengalami gangguan ini, dan mengapa resiko untuk mengalami skizofrenia semakin tinggi dengan semakin banyaknya jumlah anggota keluarga yang memiliki riwayat mengalami gangguan ini (Maramis, 1998; Kaplan, 2015; Omim 2016).

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 (Stahl, 2013).



Gambar 2.1. Mediasi kombinasi faktor genetik dan lingkungan dalam variasi struktural dan resiko penyakit (Kaplan, et al., 2010)

2. Faktor Psikososial

Faktor psikososial meliputi adanya kerentanan yang hereditas terhadap stres yang semakin lama semakin kuat, adanya peristiwa trauma psikis, adanya pola hubungan orangtua-anak yang patogenik serta interaksi yang patogenik dalam keluarga dan lingkungan sosial (Ibrahim, 2002).

3. Faktor Psikoanalisis

Pandangan psikoanalisis umum tentang skizofrenia menghipotesiskan, bahwa defek ego mempengaruhi interpretasi kenyataan dan pengendalian dorongan-dorongan dari dalam (*inner drives*), seperti seks dan agresi. Defek dalam fungsi ego yang belum sempurna memungkinkan permusuhan dan agresi yang hebat, sehingga mengganggu hubungan ibu-bayi, yang menimbulkan suatu organisasi kepribadian menjadi rentan terhadap stress. Freud memandang skizofrenia sebagai suatu respon regresif terhadap frustrasi dan konflik

yang melanda seseorang di dalam lingkungan. (Kaplan, H., Sadock, B., Grebb, J., 2010).

4. Faktor Biokimia

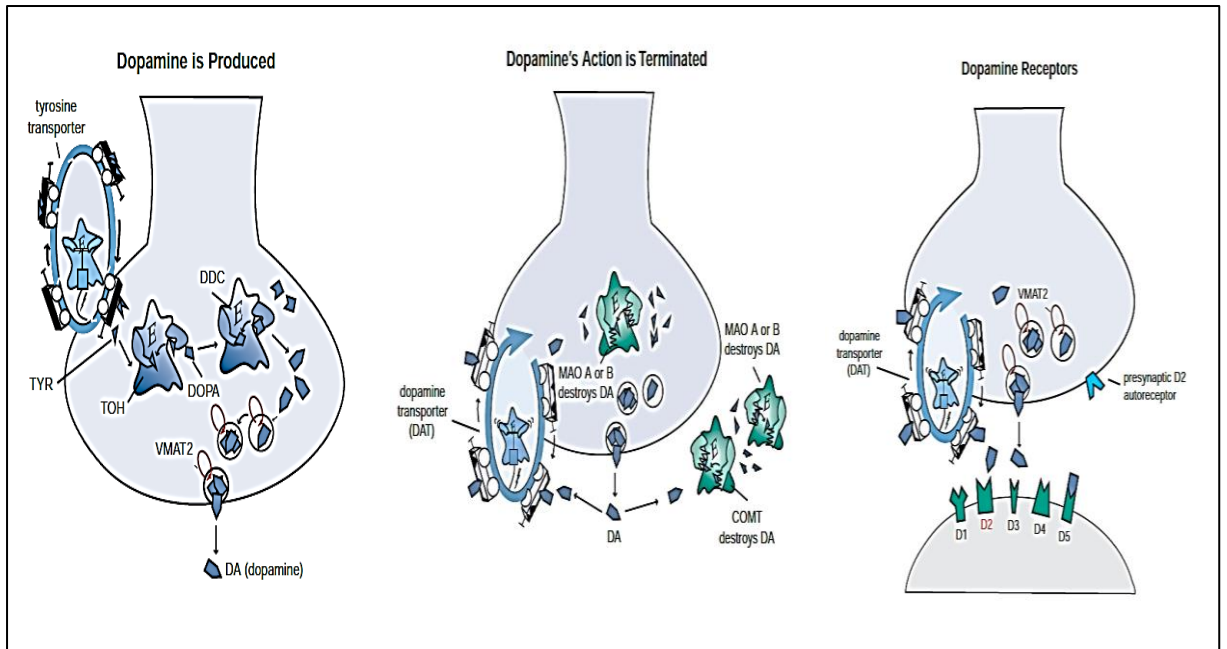
Hipotesis yang paling sering dikemukakan ialah skizofrenia timbul akibat hiperaktivitas neurotransmitter dopamin di bagian-bagian tertentu dari otak sehingga terjadi pelepasan dopamin yang berlebihan terutama pada jaras mesolimbik dan jaras mesokortikal, atau adanya hipersensitivitas reseptor-reseptor dopamin atau keduanya. Pelepasan dopamin yang berlebihan sangat berhubungan dengan beratnya gejala-gejala positif dan memburuknya gejala-gejala negatif dari skizofrenia. Penelitian-penelitian dengan menggunakan *Positron Emission Tomography* (PET-Scan) terhadap reseptor-reseptor dopamin memperlihatkan adanya peningkatan jumlah reseptor-reseptor D₂ di *nucleus caudatus* pasien skizofrenia yang belum mendapatkan obat serta dilaporkan pula adanya peningkatan konsentrasi dopamin di *amygdala*, penurunan densitas dopamin transporter, dan peningkatan jumlah reseptor dopamin tipe 4 di *cortex entorhinal*. Hipotesis terbaru mengemukakan tentang berlebihannya neurotransmitter serotonin dalam timbulnya gejala positif dan gejala negatif dari skizofrenia. Aktivitas antagonis yang kuat terhadap serotonin yang diperlihatkan oleh obat-obat antipsikotik atipikal disertai dengan efeknya yang sangat efektif dalam mengatasi gejala positif dari skizofrenia dapat menjelaskan hipotesis ini. Selain kedua neurotransmitter tersebut, juga dikemukakan peranan neurotransmitter lain seperti *norepinephrine*, glutamat, dan juga

GABA (*gamma aminobutyric acid*). Penghambatan terhadap GABA memiliki implikasi terhadap patofisiologi timbulnya skizofrenia berdasarkan penemuan hilangnya neuron-neuron GABAergik pada area *hippocampus* pasien skizofrenia. GABA berperan dalam mengatur aktivitas neurotransmitter dopamin, sehingga hilangnya kemampuan penghambatan neuron-neuron GABAergik akan memicu hiperaktivitas dari neuron-neuron dopaminergik (Kaplan, 2015).

E. BIOSINTESIS DOPAMIN

Penyebab terjadinya skizofrenia salah satunya yaitu teori biokimia yang terfokus pada hipotesis dopamin, yaitu adanya masalah dalam regulasi neurotransmitter dopamin pada prefrontal cortex (PFC). Biosintesis dopamin dimulai dengan asam amino tirosin. Sumber terbanyak tirosin yang terdapat di sirkulasi berasal dari makanan namun sedikit bersumber dari hidroksilasi fenilalanin oleh enzim hati fenilalanin hidroksilase. Tirosin memasuki neuron dan dikonversi menjadi dopamin melalui suatu proses yang melibatkan enzim *tirosin hidroksilase* (TH) dan *L-aromatic amino acid decarboxylase* yang juga disebut *dihydroxyphenylalanine* (DOPA) *decarboxylase* (DDC). Neuron yang memiliki *dopamine β -hydroxylase* (DBH) aktif akan mengubah dopamin menjadi norepinefrin. Neuron tersebut yang juga memiliki *phenylethanolamine N-methyl transferase* akan mengubah norepinefrin menjadi epinefrin. Neuron tersebut di atas diklasifikasikan menjadi neuron noradrenergik atau adrenergik (Stahl SM., 2013 ; Meiser et al. 2013 ; Ayano G., 2016)

Pada biosintesis dopamin, tirosin dibawa ke dalam sel saraf melalui mekanisme yang bergantung pada natrium, kemudian dikonversi menjadi L-DOPA oleh TH. L-DOPA dikonversi menjadi dopamin oleh DDC. Dopamin di translokasikan ke dalam vesikel-vesikel sekretorik untuk penyimpanan, proteksi dan sekresi. Fusi dari vesikel-vesikel ini dengan membran plasma menghasilkan pelepasan dopamin ke dalam celah sinaptik atau ke dalam ruang ekstraseluler. Fusi ini melibatkan dua mekanisme transmisi fase tonik dan fasik. Transmisi pada fase tonik terjadi tanpa potensial aksi presinaptik sehingga dopamin keluar ke ekstraseluler. Transmisi pada fase fasik terjadi akibat lonjakan langsung oleh potensial aksi sehingga dopamin keluar ke celah sinaptik. Dopamin yang terlepas akan terikat ke reseptor-reseptornya pada permukaan membran sel dan menginisiasi efek multiple pada sel target. Dopamin yang tidak terikat pada reseptornya akan diambil kembali oleh *dopamine transporter* (DAT) yang berlokasi pada membran plasma dari neuron presinaptik. Dopamin yang baru disintesis dan yang telah diambil kembali ke dalam sel di translokasi ke dalam vesikel-vesikel sekretorik oleh *vesicular monoamine transporter* (VMAT). Enzim monoamine oxidase yang terletak pada membran bagian luar dari mitokondria mengkonversi dopamin menjadi metabolit terdeaminasi. Enzim COMT mengkonversi dopamin dan metabolit teraminasinya menjadi produk biologik tidak aktif menjadi *homovanilic acid* (HVA). (Stahl SM., 2013 ; Meiser et al. 2013 ; Ayano G., 2016)



Gambar 2.2. Biosintesis Dopamin (Stahl SM, 2013)

Berdasarkan teori dopamin, terdapat 4 jalur dopamin di otak yaitu :
 (Swartz MS et al., 2006 ; Sinaga, B.R., 2006)

a. 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. (Sinaga, B.R., 2006).

b. Mesokortikal dopamin *pathways*

Jalur ini dimulai dari daerah *ventral tegmentum area* ke daerah serebral korteks khususnya korteks limbik. Adanya penurunan dopamin pada jalur ini menyebabkan terjadinya gejala kognisi,

negative dan afektif skizofren. Jalur mesokortikal terbagi menjadi jalur melalui dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) dan ventromedial prefrontal cortex (VLPFC). Jalur mesokortikal menuju dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) diyakini terlibat dalam gejala kognitif dan negative skizofrenia. Jalur mesokortikal menuju koteks ventromedial prefrontal cortex (VLPFC) diyakini memediasi gejala negative dan afektif yang berhubungan dengan skizofrenia. Gejala ini diyakini muncul dari hipoaktivitas jalur ini. (Sinaga, B.R., 2006).

c. 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. (Sinaga, B.R., 2006).

d. 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. (Sinaga, B.R., 2006).

F. POLIMORFISME GENETIK

DNA terdiri dari urutan rangkaian empat struktur kimia yang disebut nukleotida basa: adenin, timin, sitosin dan guanin, yang disingkat A, T, C, dan G. Basa-basa ini berbaris satu demi satu sepanjang DNA. Urutan basa ini bertindak sebagai kode yang dapat diuraikan untuk mengungkapkan instruksi genetik kita. Sebuah gen terdiri dari hamparan panjang DNA yang spesifik, biasanya terdiri dari ribuan basa. DNA tidak dapat dikonversi menjadi protein secara langsung, tetapi sebaliknya, mengirimkan pesan yang menjelaskan instruksi gen, ke mesin pembuatan protein. Setiap gen dapat "ditranskripsi", atau disalin, menjadi molekul yang disebut mRNA (messenger asam ribonukleat) dan kemudian diangkut ke sebuah mesin pembuat protein yang disebut ribosom. Tugas ribosom adalah untuk membaca mRNA yang merupakan salinan gen dan merakit protein yang sesuai (Jelle, 2012). Secara sederhana, proses DNA dalam menentukan atau menginstruksi trait dapat dilihat pada gambar berikut:



Gambar 2.3. Proses DNA menentukan trait (Jelle,2012)

Karena ragam dan peran protein dalam tubuh beragam seperti sebagai pengatur aktivitas gen, enzim, transporter, dan elemen struktural maka protein yang dihasilkan disini juga berbeda-beda sehingga menghasilkan jenis trait yang berbeda jenis pula. (Jelle, 2012).

Polimorfisme adalah variasi urutan DNA yang terjadi ketika satu nukleotida (A, T, C, atau G) dalam urutan genom berubah. Istilah yang sering juga digunakan adalah nukleotida polimorfisme tunggal atau *single nucleotide polymorphisms* (SNP) (Clancy, 2008). Polimorfisme dapat terjadi pada setiap lokasi genetik dan sedikitnya dapat ditemukan pada dua sekuens yang berbeda, yaitu setiap sekuens yang muncul pada sedikitnya satu persen dari populasi. Lebih jauh, cut off prevalensi minimal 1% diklasifikasikan sebagai polimorfisme dan jika frekuensinya lebih kecil dari 1% maka alel dianggap mengalami mutasi. Mutasi didefinisikan sebagai adanya perubahan pada sekuens DNA untuk menjelaskan adanya perubahan satu pasang basa pada suatu populasi. (Twyman, 2003).

G. PERANAN COMT

Fungsi utama dari COMT yaitu untuk menghilangkan catechol aktif dan atau toksik dan beberapa metabolit hidroxil lainnya (Mannisto and Kaakkola, 1999). Meskipun demikian, eliminasi catecholamine umumnya terjadi melalui proses *reuptake*, yaitu proses transport zat tersebut kembali ke dalam sel. Sebagai contoh, proses inaktivasi dopamin pada sebagian besar jaringan umumnya diperantai oleh dopamin transporter (DAT) presinaps yang mentranspor dopamin kembali ke dalam sel untuk selanjutnya didegradasi oleh enzim monamine oxidase (MAO) (Savitz et al., 2006). Oleh karena itu, peran COMT terutama menonjol pada jaringan-jaringan dimana DAT terdapat dalam jumlah yang terbatas atau ketika terdapat pemberian L-dopa eksogen (Mannisto and Kaakkola, 1999).

Pada otak, COMT dapat mempengaruhi jumlah dopamin dan norepinefrin yang aktif sehingga mungkin terlibat dalam pengaturan fungsi kognitif, *mood* dan proses mental lainnya (Mannisto and Kaakkola, 1999). Mekanisme pasti bagaimana peningkatan COMT dapat mempengaruhi fungsi otak belum sepenuhnya dipahami (Simpson et al., 2014). Banyak penelitian pada hewan maupun studi *post mortem* yang mendukung hipotesis bahwa peranan COMT pada otak terutama melalui pengaturan dopamin pada area PFC (Schott et al., 2010). Pada area tersebut, dopamin transporter terdapat dalam jumlah yang terbatas sehingga metabolisme dopamin utamanya tergantung pada degradasi enzimatik oleh COMT (Cools and D'Esposito, 2011). Meskipun belum terdapat *marker* yang dapat langsung mengukur *turnover* dopamin pada sinaps *in vivo*, aktivitas COMT yang relatif rendah diprediksikan berdampak pada konsentrasi dopamin yang lebih tinggi pada sinaps (dan berakibat pada efek dopamin yang lebih besar pada neuron) sedangkan aktivitas COMT yang relatif tinggi berdampak pada konsentrasi dopamin yang lebih rendah (Cools and D'Esposito, 2011; Simpson et al., 2014).

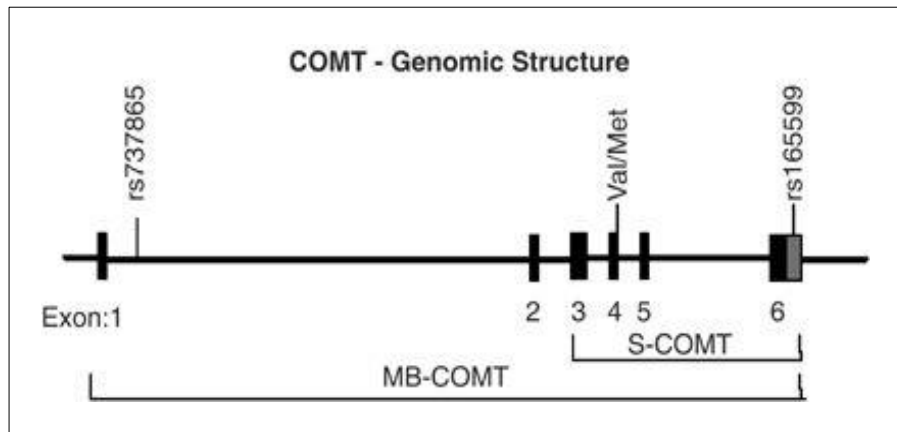
Selain efek COMT pada *turnover* dopamin, COMT kemungkinan juga dapat meningkatkan pelepasan dopamin pada sinaps. Hal ini didukung oleh sebuah studi pada *transgenic* mencit yang mengekspresikan COMT secara berlebihan (*COMT overexpressing mice* / *COMT-OE mice*). Pada studi tersebut, peningkatan ekspresi mRNA COMT berakibat pada peningkatan kadar protein COMT pada korteks, striatum dan hippocampus. Penelitian lebih jauh pada striatum menunjukkan bahwa peningkatan COMT

berhubungan dengan peningkatan pelepasan dopamin pada neuron presinaps sementara proses eliminasi (*clearance*) dopamin tidak berubah (Simpson et al., 2014).

H. POLIMORFISME GEN *CATECHOL O METHYL TRANSFERASE* (COMT) Val158Met

Enzim *Catechol-O-Methyltransferase* (COMT) pertama kali diidentifikasi pada tahun 1958. Enzim ini ditemukan pada hampir semua jaringan tubuh dan berperan dalam proses katabolisme monoamine. Substrat fisiologis dari COMT meliputi L-dopa, catecholamine (dopamin, norepinefrin, dan epinefrin), catecholestrogens, asam askorbat, dan dihydroxydol intermediet dari melanin. Selain itu, beberapa obat dan produk makanan juga dapat dimetabolisme oleh COMT seperti triphenol, dobutamine, isoprenaline, rimiterol, α -methyldopa, benserazide, dan flavonoid (Axelrod and Tomchick, 1958 ; Mannisto and Kaakkola, 1999 ; Craddock et al., 2006).

Gen COMT pada manusia terletak pada kromosom 22 *band* q11.2 dan terdiri dari 6 exon seperti yang diperlihatkan pada gambar 2.5. Ekspresi gen tersebut diatur oleh dua promoter yang terletak pada exon 3. Salah satu promoter tersebut (P2) mengatur sintesis mRNA yang berukuran 1.5-kb, yang selanjutnya berperan untuk sintesis protein COMT (Mannisto and Kaakkola, 1999 ; Craddock et al., 2006).



Gambar 2.4. Gen COMT. (Craddock et al., 2006).

Ada dua bentuk isoform dari protein COMT yaitu protein terlarut (*soluble-COMT/S-COMT*) dan protein terikat membran (*membrane-bound COMT/MB-COMT*) (Craddock et al., 2006). S-COMT terdiri dari 221 asam amino dengan massa molekul berukuran 24.4 kDa sementara MB-COMT berukuran lebih panjang dengan 271 asam amino dan massa molekul berukuran 30.0 kDa. Kedua isoform ditemukan pada hampir semua jaringan tubuh dimana S-COMT mendominasi di jaringan perifer seperti hepar, ginjal, duodenum dan adrenal sementara isoform MB-COMT lebih dominan di otak, khususnya di bagian prefrontal cortex. Diyakini bahwa S-COMT terutama penting untuk eliminasi catecols aktif atau toksik yang berasal dari luar tubuh (eksogen) sementara MB-COMT berperan untuk *O-methylation* dopamin dan noradrenergik (Tenhunen et al., 1994 ; Mannisto and Kaakkola., 1999 ; Craddock et al., 2006 ; Myöhänen et al., 2010).

Polimorfisme gen COMT atau variasi nukleotida tertentu pada gen COMT adalah keadaan yang umum dijumpai. Yang paling sering ditemukan

yaitu *polymorphism* G > A (transisi Guanine menjadi Adenine) yang berakibat pada substitusi asam amino valine menjadi methionine (Val/Met) pada kodon 108 pada isoform S-COMT atau kodon 158 pada isoform MB-COMT. Variasi tersebut berakibat pada adanya tiga kemungkinan *phenotype* yaitu methionine (Met) allele, valine (Val) allele, dan *intermediate*. Polimorfisme gen COMT Val158Met menghasilkan varian gen Val/Val (GG), Met/Met (AA) dan Val/Met (GA) (Craddock et al., 2006)

Alel Met berhubungan dengan aktivitas enzim COMT yang rendah sedangkan alel Val berkaitan dengan peningkatan aktivitas enzim. Homozigot alel Met mengakibatkan penurunan aktivitas COMT 3-4 kali lipat sementara keadaan heterozigot alel Met menunjukkan aktivitas enzim yang sedang (Bilder et al., 2004).

Alel Val menyebabkan meningkatnya fase phasik dan menurunkan fase tonik pada transmisi dopamin di area subcortikal dan menurunkan konsentrasi dopamin di area kortikal. Hal ini akan meningkatkan transmisi D2 dan menurunkan transmisi D1. Alel Met menurunkan fase phasik dan meningkatkan fase tonik pada transmisi di area kortikal sehingga meningkatkan transmisi D1 dan menurunkan transmisi D2 pada PFC (Bilder et al., 2004)

I. POLIMORFISME GEN COMT Val158Met PADA RESPON TERAPI

Antipsikotik dapat mempengaruhi biosintesis dopamin dan gen COMT juga bekerja sebagai clearance dopamin sehingga dapat mempengaruhi kerja obat antipsikotik. Berbagai studi menunjukkan ada polimorfisme gen COMT memberikan hasil yang berbeda dalam respon terapi. Penelitian pada 94 orang penderita skizofrenia etnis Kaukasia menunjukkan individu dengan genotip Met/Met tidak memiliki respon pengobatan yang baik dibandingkan genotip lainnya dengan pemberian antipsikotik atipikal (Illi et al, 2003). Penelitian lain pada 86 orang Kaukasia dan Afrika-Amerika menunjukkan bahwa individu dengan alel Met terbukti menunjukkan respons terhadap pengobatan Clozapine dan secara positif memengaruhi fungsi kognitif (Woodward ND et al, 2006). Penelitian lain pada 40 penderita skizofrenia menunjukkan individu dengan genotip Met/Met mengalami penurunan skor PANSS yang lebih baik terhadap pengobatan dengan Aripiprazole (Kaneko et al, 2018). Penelitian lain menunjukkan bahwa homozygote alel Met mengalami respons yang lebih baik dibandingkan dengan homozigot alel Val dalam respon pengobatan (Huang et al., 2016).

J. POLIMORFISME GEN COMT Val158Met PADA FUNGSI KOGNITIF

Berbagai studi pada polimorfisme umum gen COMT Val158Met, menunjukkan bahwa individu dengan aktivitas COMT yang tinggi (alel Val) memperlihatkan respon fisiologis pada PFC yang kurang efisien pada saat test kognitif dibandingkan individu dengan aktivitas COMT yang rendah (alel Met) (Enoch et al., 2009). Penelitian pada 95 orang sehat dengan *Trail Making Test* (TMT) menunjukkan varian genotip Val/Val menunjukkan hasil yang terendah (Heater et al., 2011). Penelitian lain menggunakan *The Winconsin Card Sorting Test* (WCST) pada orang sehat menunjukkan varian genotip Val/Val juga menunjukkan hasil yang terendah (Khanthiyong B, 2019). Penelitian menggunakan *Stroop task* pada pasien skizofrenia dan orang sehat menunjukkan bahwa varian genotip Val/Val juga menunjukkan hasil yang terendah (Rosa et al ; 2010). Penelitian menggunakan *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS-J)* menunjukkan varian genotip Val/Val menunjukkan hasil yang lebih baik dibandingkan genotip Met/Met dan Val/Met pada pasien skizofrenia dan kontrol (Tsuchimine S,2013). Penelitian lainnya menggunakan tes untuk menilai atensi menggunakan *Wechsler Adult Intelligence Scale III subtest Digit Span* (WAIS-DS) dan menilai fungsi eksekutif yaitu WCST dan TMT-B menunjukkan genotip Val/Val menunjukkan hasil terendah pada tes atensi sedangkan varian genotip Met/Met menunjukkan hasil terendah pada tes eksekutif (AA Loch et al, 2015).

K. RISPERIDON

Risperidon merupakan obat antipsikotik atipikal turunan benzisoxazole. Mekanisme kerjanya melalui interaksi antara serotonin dan dopamin pada ke empat jalur dopamin di otak dengan cara memblokir secara bersamaan reseptor dopamin D2 dan reseptor serotonin 5-HT2A. Hal ini yang menyebabkan efek samping ekstrapiramidal lebih rendah dan sangat efektif untuk mengatasi gejala positif dan negatif. Serotonin mempunyai peranan penting dalam mempengaruhi 13 dopamin tetapi pengaruhnya berbeda pada tiap jalur dopamin yang ada (Amir, 2010; Stahl, 2008)

Antagonis 5-HT2A tidak hanya akan menyebabkan berkurangnya blokade terhadap antagonis D2 tetapi juga menyebabkan aktivitas dopamin di jalur mesokortikal sehingga terjadi keseimbangan antara serotonin dan dopamin oleh karena jumlah reseptor 5-HT2A lebih banyak dibanding reseptor D2 dalam korteks serebral. Antipsikotik atipikal akan lebih banyak memblokir dopamin sehingga meskipun terjadi blokade terhadap reseptor D2 oleh obat ini tetapi jumlah dopamin tetap mencukupi untuk memperbaiki gejala negatif dan kognitif (Amir, 2010; Stahl, 2008).

Risperidon bekerja memblokir reseptor dopamin D2 dan reseptor 5-HT2A, karena obat ini memiliki afinitas yang kuat terhadap reseptor-reseptor dopamin D2 yang serupa dengan haloperidol, dan memiliki afinitas yang kuat dengan reseptor 5-HT2A 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 (Amir, 2010).

Risperidon akan mengalami metabolisme di hati menjadi 9-hydroxyrispe risperidon, 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.

L. *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)*

Skala penilaian terhadap gejala positif dan gejala negatif pada skizofrenia yang dikembangkan bermula dari ditemukannya heterogenitas hasil-hasil penelitian yang tidak konsisten, yang diduga akibat metode pengukuran yang kurang dapat di percaya (Kusumawardhani, 1994).

Berbagai instrumen dan kuesioner dikembangkan untuk mengukur kedua jenis kelompok gejala tersebut antara lain : *The Scale for Assesment of Negative Symptom* (SANS, Andreasen tahun 1982), *The Negative Symptom Rating Scale* (NSRS, Larger et.al tahun 1985), dan *positive and Negative Symptom Scale* (PANSS, Kay tahun 1991).

PANSS dibuat oleh Stanley Kay, Lewis Opler, dan Abraham Fiszbein pada tahun 1987 yang diambil dari dua instrumen terdahulu yaitu *Brief Psychiatric Rating Scale* dan *Psychopathology Rating scale*. Uji reliabilitas

interrater dan test-retest telah dilakukan oleh Kay dan Opler pada tahun 1987 dengan hasil yang tinggi (Kay, 1987).

Untuk dapat digunakan di Indonesia, telah dilakukan uji reliabilitas, validitas, dan sensitivitas oleh A. Kusumawardhani dan tim FKUI pada tahun 1994. Reliabilitas internal di uji dengan rumus koefisien alfa dari Cronbach terhadap 140 pasien skizofrenia. Hasil terjemahan PANSS ke dalam bahasa Indonesia sesuai dengan PANSS asli yang berbahasa Inggris (Kusumawardhani, 1994).

PANSS terdiri dari 33 item yang masing-masing item dinilai dalam 7 skala poin. Tujuh item dikelompokkan ke dalam gejala positif, tujuh item untuk gejala negative, enam belas item untuk menilai psikopatologi umum, dan terdapat tiga item tambahan yang menilai adanya resiko agresi. Masing-masing item dinilai sebagai berikut : 1 = tidak ada, 2 = minimal, 3 = ringan, 4 = sedang, 5 = agak berat, 6 = berat, 7 = sangat berat. Setelah dilakukan penilaian untuk masing-masing item, maka akan didapatkan nilai akumulasi yang diinterpretasi sebagai berikut : sakit ringan = ± 61 , sakit sedang = ± 78 , terlihat nyata sakit = ± 96 , sakit berat = ± 118 , dan sakit sangat berat = ± 147 .

Untuk menentukan adanya perbaikan klinis atau keberhasilan suatu terapi dapat diukur saat sebelum terapi dan sesudah terapi. Presentase perubahan total skor PANSS yang mengindikasikan adanya perbaikan klinis adalah sebagai berikut : perbaikan minimal jika didapatkan penurunan skor $\pm 19-28\%$, perbaikan sedang jika didapatkan penurunan skor $\pm 29-40\%$, banyak perbaikan jika terjadi penurunan skor $\pm 40-53\%$, sangat

banyak perbaikan jika terjadi penurunan skor \pm 53-71%. Selain itu, penilaian perbaikan klinis atau keberhasilan terapi dapat pula dilihat dari penurunan kriteria sakit berdasarkan skor total PANSS (Amir N, 2008).

M. Trail Making Test (TMT)

Trail Making Test adalah salah satu tes untuk mengukur fungsi eksekutif seseorang. TMT diciptakan pada tahun 1938, awalnya bernama *Partington's Pathways* dan termasuk dalam *Battery Test Individual* bagi tentara serta tes neuropsikologis Battery Halsted-Reitan. TMT adalah tes dengan menggunakan pena dan kertas dan diyakini dapat mengukur fungsi visual-motor, pengenalan simbol, kemampuan untuk memindai halaman, integrasi fleksibel dan informasi numerik dan abjad dibawah tekanan waktu serta fungsi eksekutif seperti sequencing dan flesibilitas mental. (Corrigan and Hinkeldey., 1987 ; Gaudino.,1995 ; Sanchez-Cubillo., 2009 ; Salthouse TA. 2011).

TMT asli terdiri dari dua versi, A dan B. Dalam Trails A, individu diberi selembor kertas yang berisi lingkaran dengan angka 1 sampai 25 yang ditaruh secara acak pada halaman dan diminta untuk dengan cepat menghubungkan nomor secara berurutan. Trails B juga memerlukan individu untuk menghubungkan 25 sasaran lingkaran tapi bergantian antara huruf dan angka dalam urutan abjad. Trails B diduga dapat mengukur set yang lebih kompleks dari kemampuan kognitif yang meliputi perencanaan, sequencing, memperbaharui memori kerja dan pergeseran antara dua domain stimulus. TMT digunakan untuk mengukur kemampuan eksekutif

yang sering ditemukan menurun pada orang tua dan mereka juga berada di antara yang menunjukkan penurunan sebagai tanda dari Mild Cognitive Impairment (MCI). (Corrigan and Hinkeldey., 1987 ; Gaudino.,1995 ; Sanchez-Cubillo., 2009 ; Salthouse TA. 2011).

Trails A umumnya diperlukan sebagai kondisi dasar di mana respon latensi diyakini mencerminkan waktu reaksi sederhana. Tidak seperti Trails B, kinerja yang sukses di Trails A telah terbukti hanya mengandalkan sangat sedikit kemampuan eksekutif. Dengan membandingkan kinerja individu pada versi A (eksekutif) dan B (non-eksekutif) seseorang dapat menghasilkan dua pengukuran penting dari kapasitas kognitif atau eksekutif individu. Untuk menyelesaikan Trails A, waktu rata-rata yang diperlukan untuk menyelesaikan selama 29 detik, jika lebih 78 detik dianggap mengalami gangguan. Untuk menyelesaikan Trails B, waktu rata-rata yang diperlukan untuk menyelesaikan selama 75 detik, jika lebih 273 detik dianggap mengalami gangguan (Corrigan and Hinkeldey., 1987 ; Gaudino.,1995 ; Sanchez-Cubillo., 2009 ; Salthouse TA. 2011)