

**TESIS**  
**POLIMORFISME *CATHECOL-O-METHYL TRANSFERASE***  
**(COMT) Val158Met PADA PASIEN SKIZOFRENIA ETNIS**  
**TORAJA**

**CATHECOL-O-METHYL TRANSFERASE (COMT) Val158Met**  
**POLYMORPHISM IN TORAJANESE SCHIZOPHRENIC**  
**PATIENTS**

Disusun dan diajukan oleh  
(dr. SANTIWATI ANDA)  
( C106 216 103 )



**DEPARTEMEN ILMU KEDOKTERAN JIWA**  
**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-I**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**UNIVERSITAS HASANUDDIN**  
**MAKASSAR**  
**2021**

**POLIMORFISME *CATHECOL-O-METHYL TRANSFERASE*  
(COMT) Val158Met PADA PASIEN SKIZOFRENIA ETNIS  
TORAJA**

**KARYA AKHIR**

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis**

**Program Studi**

**Ilmu Kedokteran Jiwa**

**Disusun dan Diajukan oleh :**

**SANTIWATI ANDA**

**Kepada**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS PROGRAM STUDI  
ILMU KEDOKTERAN JIWA FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**KARYA AKHIR**

**POLIMORFISME CATHECOL-O-METHYL TRANSFERASE (COMT)  
Val158Met PADA PASIEN SKIZOFRENIA ETNIS TORAJA**

Disusun dan diajukan oleh :

**(SANTIWATI ANDA)  
( C106216103)**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi  
Program Magister Program Studi Ilmu Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran

Universitas Hasanuddin

Pada tanggal 10 Desember 2020

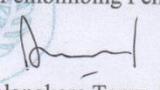
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

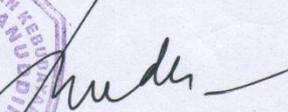
  
Dr. dr. Sonny Teddy Lisal, Sp.KJ  
Nip. 19670616 199503 1001

  
Prof. dr. A. Jayalangkara Tanra, Ph.D, Sp.KJ(K)  
Nip. 19550221 198702 1001

Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

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

  
Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M (K)K.M.Med.Ed  
Nip. 1966123 199503 1009

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : dr. santiwati Anda

NIM : C106216103

Program Studi : Ilmu Kedokteran Jiwa Universitas Hasanuddin

Jenjang : S2

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan Judul “**Polimorfisme Cathecol-O-Methyltransferase (COMT) Val158Met Pada Pasien Skizofrenia Etnis Toraja**” adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian 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 sesuai peraturan perundang-undangan yang berlaku

Makassar, 25 januari 2020



dr. Santiwati Anda

## KATA PENGANTAR

Segala Puji dan syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya sehingga penyusunan tesis ini dapat terselesaikan. Tesis ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat dalam kurikulum Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran di Universitas Hasanuddin.

Penyusunan tesis ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak, maka dengan ini penulis ingin mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada yang kami hormati :

1. Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, MA, selaku Rektor Universitas Hasanuddin, yang sudah memfasilitasi, memberikan dukungan selama saya mengikuti pendidikan sebagai MPPDS program studi Kedokteran Jiwa Universitas Hasanuddin dan menyelesaikan tesis saya.
2. Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K)K, M.Med.Ed, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang sudah memfasilitasi, memberikan dukungan selama saya mengikuti pendidikan sebagai MPPDS program studi Kedokteran Jiwa Universitas Hasanuddin dan menyelesaikan tesis saya.
3. Dr. dr. Sonny Teddy Lisal, Sp.KJ selaku pembimbing utama, penasehat akademik, Kepala Bagian Psikiatri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang telah memfasilitasi, memberikan dukungan, bimbingan dan arahan dalam penyusunan tesis ini.

4. Prof. dr. A. Jayalangkara Tanra, Ph.D, Sp.KJ(K), selaku pembimbing yang telah memberikan bimbingan dan arahan dalam penyusunan tesis ini.
5. Dr.dr. Burhanuddin Bahar, MS, selaku pembimbing yang telah memberikan bimbingan dan arahan dalam penyusunan tesis ini.
6. dr. Isra Wahid, Ph.D, sebagai penguji eksternal saya yang telah memberikan bimbingan dan arahan dalam penyusunan tesis ini.
7. Dr.dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ, selaku penguji internal dan Ketua Program Studi PPDS I Psikiatri Fakultas kedokteran Univrsitas Hasanuddin yang telah memfasilitasi, dan memberikan dukungan,serta arahan dalam penyusunan tesis ini.
8. Dr.dr. H.M. faisal Idrus, Sp.KJ (K) selaku penasehat akademik saya, sejak saya masuk sebagaai MPPDS program studi kedokteran Jiwa Universitas Hasanuddin sampai bulan Desember 2020, saat beliau meninggal dunia, dan kemudian digantikan oleh Dr.dr. Sonny T. Lisal, Sp,KJ yang telah memberikan support, bimbingan dan arahan selama saya mengikuti pendidikan dan penyusunan tesis ini.
9. Seluruh Guru besar dan dosen Staff Pengajar Psikiatri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberikan dorongan, bimbingan dan bantuan selama saya mengikuti pendidikan dalam penyusunan Tesis ini.
10. Direktur RS Unhas dan Direktur RS jejaring yang telah memberikan bantuan dalam pengambilan sampel dan pemeriksaan Laboratorium.
11. Orangtua Tercinta, Andarias dan Almarhumah Ibu Marthina, Suami tercinta Agus, anak-anakku tersayang Gerar dan Florencia serta segenap Keluarga

Besar yang telah memberikan dukungan baik moril maupun materiil kepada penulis baik dalam pelaksanaan penelitian maupun selama menjalani pendidikan.

12. Seluruh rekan residen PPDS I Psikiatri Fakultas kedokteran Universitas Hasanuddin yang memberikan dukungan baik moril maupun materiil kepada penulis baik dalam pelaksanaan penelitian maupun selama menjalani pendidikan.

13. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, yang telah membantu penulis dalam penelitian maupun selama menjalani pendidikan.

Semoga Tuhan Yang Maha Esa membalas segala kebaikan yang telah diberikan . Penelitian dalam tesis ini masih banyak terdapat kekurangan, namun diharapkan dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu kedokteran dibidang Psikiatri, khususnya Psikiatri Biologi. Penulis menyadari tesis ini jauh dari sempurna, untuk itu penulis sangat mengharapkan saran serta kritik demi perbaikan tesis ini, Terima kasih.

Makassar, 25 Januari 2021



Santiwati Anda

## ABSTRAK

**Tujuan :** Masyarakat Toraja menjalankan tradisi upacara adat kematian dan pernikahan secara turun temurun dan besar-besaran, hal ini merupakan salah satu faktor budaya yang mempengaruhi adaptasi evolusi genetik . Meningkatnya angka kejadian skizofrenia dari tahun ke tahun sering dikaitkan dengan polimorfisme *Cathecol –O-Methyltrasnferase* (COMT) Val158Met sebagai salah satu gen penyebab skizofrenia . terjadinya polimorfisme COMT Val158Met akan menyebabkan diathesis (kerentanan) terhadap stres. penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya hubungan antara polimorfisme *Cathecol –O- Methyltrnasferase* Val158Met dan stressor dengan skizofrenia pada pasien skizofrenia etnis Toraja

**Metode :** Desain penelitian kuantitatif bersifat deskripsi analitik dengan *cross-sectional*, dengan jumlah subyek adalah 210 yang terbagi rata dalam 3 kelompok yaitu skizofrenia etnis Toraja dengan 2 tiga generasi di atasnya (n=70), normal etnis Toraja (n=70) dan normal etnis non Toraja (n=70). Penelitian ini dilaksanakan di RS Unhas dan jearingnya, pemeriksaan polimorfisme *Cathecol –O-Methyltrasnferase* (COMT) Val158Met dengan menggunakan PCR dan RFLP. Penilaian adanya stressor dengan menggunakan kuisisioner.

**Hasil :** Terdapat perbedaan yang signifikan pada sebaran genotip antara populasi skizofrenia etnis Toraja dengan normal etnis Toraja dan antara populasi normal etnis Toraja dan Normal non etnis Toraja ( $p < 0,05$ ). Terdapat 3 genotip pada polimorfisme *Cathecol –O-Methyltrasnferase* (COMT) Val158Met pada etnis Toraja yaitu val/val, Val/Met dan Met/Met , dari 140 subyek penelitian ditemukan jumlah genotip Val/Val 104 (74,3%), genotip Val/Met 33( 22,9%) dan genotip Met/Met sejumlah 4 (2,9%). Dari 140 subyek penelitian pada etnis toraja ditemukan yang memiliki stressor psikososial sejumlah 66 (47,1%) dan tidak mempunya stressor psikososial 74 ( 52,9%).

**Kesimpulan :** Terdapat hubungan yang signifikan antara stressor psikososial dengan skizofrenia pada etnis Toraja, Terdapat Hubungan yang bermakna antara polimorfisme *Cathecol –O-Methyltrasnferase* (COMT) Val158Met dengan skizofrenia etnis Toraja, Tidak terdapat perbedaan yang signifikan nilai PANSS pada genotip polimorfisme COMT Val158Met Populasi etnis Toraja mengalami adaptasi evolusi genetik dengan sebaran alel/ genotip Val/Val yang lebih tinggi dari populasi non Toraja dan sebaran alel atau Genotip Val/met lebih rendah populasi non Toraja

**Kata Kunci :** Skizofrenia, Polimorfisme *Cathecol –O-Methyltrasnferase* (COMT) Val 158 Met , PANSS, etnis Toraja

## ABSTRACT

**Objectives** :The Torajanese has a ritual tradition for the dead and marriage ceremonies from generation to generation on a large-scale; this is one of the cultural factor that influences the evolution of genetic adaptation. Increased incidence of schizophrenia annually is often associated with Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val158Met polymorphisms as one of the genes causing schizophrenia. This study was aimed to determine the association between Catechol -O-Methyltrnasferase Val 158 Met polymorphisms and psychosocial stressors with schizophrenia in Torajanese schizophrenia patients.

**Method** : This was a quantitative study with a cross-sectional analytical description. There were 210 subjects divided equally into 3 groups, namely the Torajanese schizophrenia group with three subsequent generations (n = 70), normal Torajanese group (n = 70) and normal non-Torajanese group (n = 70). This study was conducted at Hasanuddin University Hospital and its network. PCR and RFLP examination were used for Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val 158 Met polymorphism. Questionnaire was used to assess the psychosocial stressors.

**Result** : There was a significant difference in the distribution of genotypes between the Torajanese schizophrenia group and the normal Torajanese group, between the normal Torajanese group and the the normal non-Torajanese group ( $p < 0.05$ ). There were 3 genotypes in Catechol -O-Methyltransferase (COMT) Val158Met polymorphisms in Torajanese, namely Val/Val, Val/Met and Met/Met; and for the 140 subjects of the Torajanese, the amount of Val/Val genotypes was 104 (74.3 %) subjects, Val/Met genotype was 32 (22.9%) subjects and Met/Met genotype was 4 (2.9%) subjects. It was found that 66 (47.1%) subjects had psychosocial stressors and 74 (52.9%) subjects didn't have psychosocial stressor.

**Conclusion** : There was a significant relationship between Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val158Met polymorphisms and Torajanese schizophrenia group. There was a significant association between psychosocial stressors and Torajanese schizophrenia group. There was no significant difference in PANSS scores on the COMT Val 158 Met polymorphism genotypes.

**Keywords** : Schizophrenia, Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val158Met polymorphism, psychosocial stressors, PANSS, Torajan

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	v
ABSTRAK.....	vi
ABSTRACT.....	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GRAFIK.....	xii
DAFTAR SKEMA.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
DAFTAR SINGKATAN.....	xvi
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Hipotesis Penelitian.....	6
1.5 Manfaat Penelitian.....	6
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1 Skizofrenia	
2.1.1 Definisi Skizofrenia .....	7
2.1.2 Epidemiologi Skizofrenia.....	7
2.1.3 Etiologi Skizofrenia.....	8
2.1.4 Gejala Skizofrenia.....	16
2.1.5 Kriteria Diagnostik Skizofrenia.....	16
2.2. <i>Catechol O-Methyltransferase ( COMT)</i> .....	18
2.3. Polimorfisme <i>Catechol O-Methyltransferase (COMT)</i> .....	20

2.4.	Deteksi Polimorfisme <i>Catechol-O-Methyl Transferase</i> COMT Val158Met Dengan Metode PCR-RFLP.....	26
2.4.1	Bahan dan Metode Kerja.....	27
2.4.1.1.	Isolasi DNA.....	27
2.4.1.2.	PCR Amplifikasi Fragmen Yang Mengandung SNP.....	27
2.4.1.3.	Pengolahan.....	28
2.4.1.4.	Gel Elektroforesis.....	28
2.4.2.	Hasil.....	29
2.5	PANSS ( <i>Positive and Negative Syndrome Scale</i> ).....	32
2.6	Etnis Toraja.....	34
<b>BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP</b>		
3.1	Kerangka Teori.....	40
3.2	Kerangka Konsep.....	41
<b>BAB IV METODOLOGI PENELITIAN</b>		
4.1	Desain Penelitian.....	42
4.2	Waktu dan Lokasi Penelitian.....	42
4.3	Populasi Penelitian.....	42
4.4	Sampel dan Cara Pengambilan Sampel.....	42
4.5	Perkiraan Sampel Penelitian.....	43
4.6	Kriteria Seleksi.....	44
4.7	Izin Penelitian dan Kelaikan Etik.....	45
4.8	Cara Kerja.....	45
4.9.	Identifikasi dan Klasifikasi Variabel.....	46
4.10.	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	47
4.11.	Pengolahan Data dan Analisis Data.....	48
4.12.	Alur Penelitian.....	48
4.13.	Cara Kerja PCR gen <i>Catechol O-Methyltransferase</i> (COMT) Val158Met dan RFLP enzim NlaIII.....	49

<b>BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN</b>	
5.1.Hasil Penelitian.....	55
5.2.Pembahasan.....	66
<b>BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
6.1 Kesimpulan.....	76
6.2 Saran.....	77
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>78</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>94</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 1 Karakteristik Subyek Penelitian.....	55
Tabel 2 Sebaran Genotip Menurut Kelompok.....	56
Tabel 3 Perbandingan Genotip Diantara Kelompok Kontrol Normal Etnis Non Toraja.....	58
Tabel 4 Perbandingan Genotip Kelompok Kontrol Normal Etnis Toraja Dengan Kelompok Nrmal Etnis Toraja dengan Kelompok Kontrol Normal Etnis Non Toraja.....	59
Tabel 5 Perbandingan Genotip Kelompok Skizofrenia Etnis Toraja Dengan Kelompok Normal Etnis Toraja.....	60
Tabel 6 Perbandingan Nilai PANSS Menurut Genotip Kelompok Skizofrenia Dengan Uji Kruskal Wallis.....	61
Tabel 7 Perbandingan Nilai PANSS Menurut Genotip Kelompok Skizofrenia Dengan Uji Mann Whitney.....	62
Tabel 8 Sebaran Stressor Psikososial Pada Kelompok Skizofrenia Etnis Toraja.....	64
Tabel 9 Perbandingan stressor Psikososial pada Kelompok Skizofrenia Etnis Toraja dengan Kelompok Normal Etnis Toraja.....	64

## DAFTAR GRAFIK

- Grafik 1 Sebaran Genotip Pada Kelompok Skizofrenia Etnis toraja,  
Normal Etnis Toraja dan Normal Etnis non Toraja.....57
- Grafik 2 Nilai PANSS Pada Genotip Pasien Skizofrenia Etnis Toraja.....63

## DAFTAR SKEMA

Skema 1 Kerangka Teori.....	40
Skema 2 Kerangka Konsep.....	41
Skema 3 Alur Penelitian.....	48

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Ilustrasi Skematis COMT.....	29
Gambar 2 Agarose Gel Electrophoretogram Dari Polimorfisme COMT Val158Met.....	31
Gambar 3 Hasil PCR-RFLP Enzim NlaIII pada Kelompok Skizofrenia Etnis Toraja.....	65

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Naskah penjelasan dan informasi penelitian kepada subyek penelitian.....	94
Lampiran 2. Formulir persetujuan mengikuti penelitian setelah mendapat penjelasan...	95
Lampiran 3. Skala PANSS ( <i>The Positive And Negative Syndrome Scale</i> ).....	96
Lampiran 4. Kuisisioner .....	100
Lampiran 5. Ethical Clearance.....	102

## DAFTAR SINGKATAN

---

Singkatan	Keterangan
COMT	Catechol-O-Methy transferase
DISC1	Disrupted-in-Schizophrenia 1
DTNBP1	Dystrobrevin binding protein 1
NRG1 SNP1 &2	Neuregulin-1 Single Nucleotide Polymorphism 1&2
SNP	Single Nucleotide Polimorphism
VTA	Ventral Tegmentum Area
NA	Nucleus Acumbens
GABA	Gamma Aminobutirate Acid
HPA	Hypothalamic Pituitary Adrenal
CRH	Corticotropin Releasing Hormone
S-COMT	Soluble- Catechol-O-Methy transferase
MB-COMT	Membrane Bound- Catechol-O-Methy transferase
SAM	S-Adenosylmethione
HVA	Homovanillic Acid
DOPEG	Dihydroxyphenylethilene Glicol
MOPEG	Methoxyhydroxyphenylglycol
DOMA	Dihydroxymandelic Acid
VMA	Vanillylmandelic acid
DAT	Dopamine Transporter

A	Adenin
G	Guanin
AA	Adenin Adenin
GA	Guanin Adenin
GG	Guanin Guanin
LL	Low Low
HH	High High
PANSS	Positive And Negative Syndrome Scale
PCR-RFLP	Polymerase Chain Reaction - Restriction Fragment Length Polymorphism
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
DNA	Deoxyribonucleic Acid
PCR	Polymerase Chain Reaction
TBE	Tris-Borate EDTA
EDTA	Ethylenediamine Tetraacetic Acid

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Skizofrenia adalah gangguan jiwa berat dengan tanda dan gejala yang beraneka ragam, mengalami gangguan kemunduran mental yang kompleks , baik dalam derajat maupun jenisnya dan seringkali ditandai suatu perjalanan kronik dan berulang, selain itu skizofrenia merupakan gangguan mental yang mempengaruhi pikiran, perasaan, perilaku dan persepsi, serta adanya pengalaman psikotik seperti mendengar suara atau delusi.(Kaplan dan Sadock, 2010)

Prevalensi pasien skizofrenia pada populasi umum hampir sama di berbagai negara yaitu berkisar 1% dan dapat ditemukan pada semua lapisan sosial, pendidikan, ekonomi dan ras di seluruh dunia. Menurut WHO, penderita Skizofrenia di seluruh dunia diperkirakan sudah mencapai lebih dari 21 juta orang. Hasil dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018, menunjukkan bahwa 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; Stone , 2015) . penderita gangguan jiwa yang terdeteksi di Kabupaten Tanah Toraja Tahun 2019 berjumlah 593 jiwa dan merupakan salah satu daerah yang terbanyak di Sulawesi selatan (Dinkes Kab. Tanah Toraja, 2019).

Mekanisme yang menyebabkan penyakit ini masih belum jelas, tetapi

beberapa bukti menunjukkan bahwa penyebab penyakit ini adalah banyak penyebab dan banyak faktor. Faktor- faktor tersebut antara lain faktor genetik, lingkungan, sosial (Weinberger,1987; Lewis and Lieberman, 2000; Frankle et al., 2003; Heinz et al., 2003; Mueser and McGurk, 2004; Harrison and Weinberger, 2005) dan faktor imun (Brown., 2006; Torrey et al., 2007). Etiologi yang dianggap sebagai memainkan peran penting di predisposisi skizofrenia adalah kombinasi antara faktor genetik dan lingkungan (Altintoprak AE,2012)

Faktor genetik diduga berpengaruh terhadap penyakit ini. Beberapa polimorfisme yang diduga meningkatkan resiko penyakit ini adalah gen COMT (*cathecol O methyl transferase*), gen *disrupted-in-schizophrenia 1* (DISC1), gen DTNBP1 (*dystrobrevin binding protein 1*), gen NRG1 SNP1 &2 (*neuregulin-1 single nucleotide polymorphism 1&2*). Varian genetik yang menyebabkan skizofrenia, adalah polimorfisme nukleotida tunggal (SNP). Sebuah polimorfisme dapat dianalisis dengan urutan referensi (rs) dan data gen dari Pusat Nasional Biotechnology Information (NCBI). Polimorfisme yang diduga kuat menyebabkan skizofrenia dan banya diteliti adalah Polimorfisme gen COMT Val158Met (Bilder RM et al,2002; Karam CS et al,2010)

Berbagai penelitian juga telah mengindikasikan adanya hubungan antara gen COMT dengan fungsi kognitif. Perburukan fungsi kognitif sering ditemukan pada pasien skizofrenia dan merupakan salah satu gejala utama skizofrenia. (Torniainen, M., 2013 ; Bhattacharya, K., 2015). Penemuan polimorfisme gen yang menjadi faktor resiko terjadinya skizofrenia penting untuk mencegah skizofrenia. Sejumlah penelitian menunjukkan hubungan antara polimorfisme COMT Val 158 Met dengan

skizofrenia, diantaranya penelitian oleh Nuray Altintas, dkk, 2018 di Manisa Turki. S- Al-Asmary, dkk pada tahun 2014 pada populasi Arab. Penelitian yang dilakukan EM. Sutrisna, 2016 pada suku Jawa, penelitian Gwenny Ichsan Prabowo, 2018 di Jawa Timur. Namun terdapat juga penelitian yang menunjukkan tidak adanya hubungan polimorfisme COMT Val 158 Met dengan skizofrenia seperti penelitian yang dilakukan oleh Chen dkk, 2011 pada etnis Han di Taiwan. Hung Jing Kang dkk, 2010 pada masyarakat Korea, Wen Jun Li, dkk 2012 pada populasi Han Cina, penelitian Tovilla-Zarate C. dkk pada populasi Meksiko, Sehingga dapat disimpulkan bahwa hubungan polimorfisme gen COMT Val 158 Met dengan skizofrenia tergantung pada geografi dan etnis.

Etnis Toraja merupakan salah satu suku di Sulawesi Selatan, yang memiliki keunikan budaya terutama dalam hal upacara adat yang berhubungan dengan kematian yang dilakukan besar-besaran dengan biaya sangat besar, dan menjadi stresor bagi banyak masyarakat Toraja. Selain itu etnis Toraja merupakan etnis yang homogen, cenderung melakukan pernikahan dengan sesama suku Toraja, karena terikat dengan peraturan adat tentang strata sosial dan ekonomi dalam pernikahan. Sehingga berdasarkan hal tersebut maka peneliti tertarik untuk meneliti Polimorfisme *Catechol-O-Methyl Transferase* COMT Val 158 Met pada penderita skizofrenia etnis Toraja .

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang masalah tersebut, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

Apakah ada hubungan antara Polimorfisme *Cathecol-O-Methyl Transferase* (COMT) Val 158 Met dengan skizofrenia pada etnis Toraja.

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Tujuan umum dalam penelitian ini adalah untuk mengetahui Hubungan Polimorfisme *Cathecol-O-Methyl Transferase* (COMT) Val 158 Met Dengan Skizofrenia pada Etnis Toraja .

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

Tujuan khusus dalam penelitian ini adalah

1. Mengetahui genotip polimorfisme *Cathecol-O-Methyl Transferase* (COMT) Val 158 Met pada kelompok pasien skizofrenia, kelompok kontrol sehat etnis Toraja dan Kelompok kontrol sehat etnis non Toraja .
2. Membandingkan polimorfisme *Cathecol-O-Methyl Transferase* (COMT) Val 158 Met pasien skizofrenia etnis Toraja dengan kelompok kontrol sehat etnis Toraja.
3. Membandingkan polimorfisme *Cathecol-O-Methyl Transferase* (COMT) Val 158 Met pasien skizofrenia etnis Toraja dengan kelompok kontrol sehat etnis non Toraja.
4. Membandingkan polimorfisme *Cathecol-O-Methyl Transferase* (COMT) Val 158 Met kelompok kontrol sehat etnis Toraja dengan kelompok kontrol etnis nonToraja.

5. Membandingkan gejala positif, gejala negatif dan psikopatologi umum berdasarkan *Positive And Negative Syndrome Scale* (PANSS) diantara kelompok skizofrenia etnis toraja berdasarkan genotipnya
6. Melihat hubungan polimorfisme *Cathecol-O-Methyl Transferase* (COMT) Val 158 Met dengan stresor pada kelompok skizofrenia etnis Toraja.

#### **1.4 Hipotesis Penelitian**

Hipotesis pada penelitian ini adalah : Terdapat hubungan antara polimorfisme *Catechol-O-MethylTransferase* (COMT) Val 158 Met dengan skizofrenia pada etnis 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 *Catechol-O-Methyl Transferase* (COMT) Val 158 Met pada etnis Toraja.
2. Dengan mengetahui adanya polimorfisme *Catechol-O-Methyl transferase* (COMT) Val 158 Met, maka kita dapat mendeteksi awal gen faktor resiko Skizofrenia pada etnis Toraja, sehingga pencegahan kejadian skizofrenia dapat dilakukan sejak awal.
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah terutama dalam bagian Psikiatri Biologi.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. SKIZOFRENIA**

##### 2.1.1 Definisi

Skizofrenia berasal dari bahasa Jerman, yaitu “*schizo*” yang artinya perpecahan / *split* dan “*phrenos*” yang artinya pikiran. Pada skizofrenia terjadi perpecahan pikiran, perilaku dan perasaan. (Sinaga, B.R., 2006). Skizofrenia merupakan gangguan mental yang sangat berat, dimana gejala biasanya muncul pada usia remaja akhir atau dewasa muda. Pada laki-laki biasanya terjadi pada usia 15-25 tahun dan pada perempuan pada usia 23-35 tahun. Skizofrenia adalah gangguan kronik dengan gejala yang beragam, bervariasi, dan berbeda dalam respon terapi. Perjalanan penyakit skizofrenia biasa diawali dengan episode psikotik akut yang membutuhkan perawatan. Gejala pada skizofrenia terdiri dari gejala positif (waham, halusinasi, disorganisasi pikir, agitasi dan permusuhan) serta gejala negatif (afek tumpul, penarikan emosional, kurangnya spontanitas dan kemiskinan isi pikir). Gangguan ini mengakibatkan dampak yang besar dalam kehidupan dan kualitas hidup pasien (Kaplan & Saddock, 2010)

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 sindrom (fenomena kompleks) karena adanya interaksi antara kondisi biologik, kondisi psikologik, dan kondisi sosial (Maramis, 1998; Kaplan, 2015).

### 2.1.2. Epidemiologi

Menurut WHO, penderita Skizofrenia di seluruh dunia diperkirakan sudah mencapai lebih dari 21 juta orang. Gangguan ini dapat mempengaruhi fungsi dan kemampuan untuk bekerja dan belajar. Skizofrenia biasanya dimulai pada masa remaja akhir atau awal masa dewasa. Penanganan dan terapi yang efektif terus diteliti untuk memperbaiki kualitas hidup pada penderita skizofrenia sehingga bisa produktif dan diterima dalam masyarakat. (WHO, Szhizophrenia Fact Sheet)

Menurut data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas 2018, prevalensi skizofrenia di Indonesia pada tahun 2013 sebesar 1,7% per mil meningkat menjadi 7% per mil pada tahun 2018. Provinsi Sulawesi Selatan menjadi provinsi dengan prevalensi skizofrenia keenam tertinggi di Indonesia, dimana pada tahun 2013 prevalensinya sekitar 1,8% per mil kemudian mengalami peningkatan menjadi 9% per mil pada tahun 2018. (Riskesdas, 2018)

### 2.1.3 Etiologi

Secara umum berbagai penelitian sepakat bahwa munculnya skizofrenia adalah karena terdapat kombinasi beberapa faktor yaitu faktor

genetik dan lingkungan atau epigenetik. Skizofrenia disebabkan interaksi gabungan gen dan berbagai stresor lingkungan yang menyebabkan perkembangan abnormal konektivitas otak sepanjang kehidupan (Stahl, 2013).

Terdapat beberapa pendekatan yang dominan dalam menganalisa penyebab skizofrenia ;

a. 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. Penelitian lain juga mencoba menganalisis gen yang terkait dengan skizofrenia antara lain gen BDNF, ANK3, CACNA1C, DRD2, DPP10 dan GSK3B.(Sinaga, B.R., 2006 ; Amir, N. 2010).

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  $\alpha$ -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 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 gangguan ini (Maramis, 1998; Kaplan, 2015; Omim 2016).

Penelitian genetik menemukan bahwa skizofrenia berkaitan dengan mutasi pada kromosom 1, 3, 5, 11 dan kromosom X. Penelitian ini dihubungkan dengan *Catechol O-Methyl Transferase* (COMT) dalam *encoding* dopamin sehingga mempengaruhi fungsi dopamin (Amir, 2010).

## b. Faktor Neurokimiawi

Teori biokimiawi yang paling sering dikaitkan dengan skizofrenia adalah teori hipotesis dopamin. Berdasarkan teori dopamin, terdapat 4 jalur dopamin di otak yaitu : (Sinaga, B.R., 2006)

- Jalur mesolimbik

Jalur mesolimbik memproyeksikan badan sel dopaminergik ke bagian *ventral tegmentum area* (VTA) di batang otak kemudian ke nukleus akumbens 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).

- Jalur mesokortikal

Jalur ini dimulai dari daerah *ventral tegmentum area* ke daerah korteks serebral khususnya korteks limbik. Adanya penurunan dopamine pada jalur ini (terutama pada area dorsolateral prefrontal korteks) menyebabkan timbulnya gejala negatif pada pasien skizofrenia yang ditandai dengan afek tumpul atau datar, menarik diri, berkurangnya motivasi, miskin kontak emosional (pendiam, sulit diajak bicara), pasif dan apatis. (Sinaga, B.R., 2006).

- Jalur nigrostriatal

Jalur nigrostriatal 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, seperti antipsikotik tipikal contohnya haloperidol. (Sinaga, B.R., 2006).

- Jalur tuberoinfundibular

Jalur tuberoinfundibular 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).

c. Faktor Diatesis-Stres

Menurut teori ini, skizofrenia dapat timbul karena adanya integrasi antara faktor biologis, faktor psikososial dan lingkungan. Seseorang yang rentan (diathesis) jika dikenai suatu stresor akan lebih mudah untuk menjadi skizofrenia. (Sinaga, B.R., 2006).

Skizofrenia paling sering terjadi pada akhir masa remaja atau dewasa awal dan jarang terjadi sebelum masa remaja atau setelah usia

40 tahun, dikarenakan rentang usia tersebut merupakan usia produktif yang dipenuhi dengan banyak faktor pencetus stress dan memiliki beban tanggung jawab yang besar. Faktor pencetus stres tersebut di antaranya mencakup masalah dengan keluarga maupun teman kerja, pekerjaan yang terlalu berat, hingga masalah ekonomi yang dapat mempengaruhi perkembangan emosional. Stres dapat menyebabkan terjadinya peningkatan sekresi neurotransmitter glutamat (senyawa prekursor GABA) pada sistem limbik sehingga menyebabkan terjadinya ketidakseimbangan neurotransmitter. Ketidakseimbangan neurotransmitter glutamat itu sendiri dapat mencetuskan terjadinya skizofrenia (Yulianty et al, 2017). Skizofrenia adalah gangguan kejiwaan yang ditandai dengan adanya gejala positif, gejala negatif dan penurunan fungsi kognitif (Celanire et al, 2015). Skizofrenia ditandai dengan gangguan dalam berpikir, persepsi, emosi, mempengaruhi komunikasi dan kesadaran diri. Penyakit ini mencakup gejala psikotik seperti halusinasi, delusi serta berperilaku tidak normal (WHO, 2016).

Skizofrenia merupakan gangguan perkembangan saraf yang serius dimana seseorang mengalami kesulitan dalam membedakan dunia nyata dan khayalan. Stress dan skizofrenia telah dikaitkan selama bertahun-tahun. Respon stress pada seseorang yang skizofrenia terbagi atas dua tingkat yaitu :

## 1. Respon perilaku

Terjadinya peristiwa stress berkontribusi dalam memburuknya gejala skizofrenia. Paparan stresor dapat memperburuk disfungsi perilaku premorbid atau dapat mempercepat onset episode pertama psikosis. Anak-anak dengan risiko tinggi skizofrenia (orang tua menderita skizofrenia) menunjukkan disfungsi perilaku yang lebih besar, jika pola asuh belum tepat dalam masa perkembangan mereka. ( Tienari,1991). Anak-anak yang mengalami penganiayaan orangtua berisiko tinggi (Diatesis tinggi) rentan untuk memanifestasikan gangguan. Peluang terjadinya skizofrenia meningkat pada keturunan wanita yang telah mengalami peristiwa yang sangat stress, ( misalnya kenatian pasangan selama kehamilan) (Huttunen 1989), peristiwa ini mengganggu tidak berfungsinya HPA axis yang menghasilkan gangguan sistem neurologis.

## 2. Respon Secara Biologi

### - HPA Aksis

Ada berbagai sistem neurologis yang dapat diaktifkan oleh peristiwa stress, tetapi yang paling signifikan adalah sistem simpatoadrenal dan HPA aksis, yang menghasilkan secret (neurotransmitter, enzim dan hormone) yang membantu dalam mempertahankan homeostasis dan memiliki kemampuan mengubah fungsi otak. Inti periventricular dari

hipotalamus melepaskan CRH (melepaskan hormon kortikotropin) di bawah pengaruh rangsangan stress yang pada gilirannya merangsang hipofisis untuk melepaskan glukokortikoid, yang mempengaruhi fungsi otak dan perilaku yang merugikan.

- Struktur yang abnormal

Ketidaknormalan struktur hipokampus pada skizofrenia. Volume dari wilayah hipokampus yang berkurang pada pasien skizofrenia mempengaruhi disfungsi dari HPA aksis.

- Aktivitas Dopamin

Peningkatan pelepasan dopamin dan sintesis dopamine diamati pada pasien psikotik sebagai respon terhadap stressor.(Howes, et al, 2012). Peningkatan dopamine dihubungkan dengan gejala yang semakin buruk (halusinasi dan delusi) dan memungkinkan relapsnya psikotik.

d. Faktor Neurobiologis

Perkembangan sel saraf awal selama masa kehamilan ditentukan oleh asupan gizi selama kehamilan (wanita hamil yang kurang gizi mempunyai risiko anaknya berkembang menjadi skizofrenia) dan trauma psikologis selama masa kehamilan. Pada masa kanak, disfungsi situasi sosial seperti trauma masa kecil, kekerasan, hostilitas dan hubungan interpersonal yang kurang hangat diterima oleh anak, sangat

mempengaruhi perkembangan neurologikal anak sehingga anak lebih rentan mengalami skizofrenia di kemudian hari. (Sinaga, B.R., 2006).

#### 2.1.4 Gejala Klinis Skizofrenia

Gejala skizofrenia dapat dibagi menjadi tiga kategori, yaitu :

- a) Gejala positif : ditandai dengan adanya pikiran-pikiran atau persepsi-persepsi yang tidak biasa, antara lain halusinasi, waham, kekacauan emosi, atau gangguan psikomotor.
- b) Gejala negatif : ditandai dengan adanya penumpukan afek, penurunan motivasi dan inisiatif, pembatasan diri dalam berbicara, kehilangan minat dan kegembiraan dan perilaku menarik diri dari lingkungan sosial.
- c) Gejala-gejala disorganisasi meliputi pembicaraan, disorganisasi perilaku serta gangguan dalam pemusatan perhatian dan pengolahan informasi. (Amir, N.,2010; Puri, B.K., Laking, P.J., Treasaden, I.H., 2011).

#### 2. 1.5 Kriteria Diagnosis Skizofrenia

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

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

1. Waham
  2. 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 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 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).

## **2.2. CATHECOL O- METHYLTRANSFERASE (COMT)**

Catechol-O-methyltransferase (COMT; EC 2.1.1.6) adalah salah satu dari beberapa enzim yang mendegradasi katekolamin (seperti dopamin, epinefrin, dan norepinefrin), katekolestrogen, dan berbagai obat dan zat yang memiliki struktur katekol. ( *Mayo Medical Laboratories, 2016*). Pada manusia, protein katekol-O-metiltransferase dikodekan oleh gen COMT. (Grossman MH, Emanuel BS, Budarf ML,1992) Dua isoform dari COMT diproduksi: bentuk pendek terlarut (S-COMT) dan bentuk panjang yang terikat membran (MB-COMT). Karena regulasi katekolamin mengalami gangguan pada sejumlah kondisi medis, beberapa obat farmasi menargetkan mengubah aktivitas COMT untuk ketersediaan katekolamin. (Tai CH, Wu RM, 2002). COMT pertama kali ditemukan oleh ahli biokimia Julius Axelrod pada tahun 1957. (Axelrod J , 1957) Catechol-O-methyltransferase terlibat dalam inaktivasi neurotransmitter katekolamin (dopamin, epinefrin, dan norepinefrin). Enzim ini memperkenalkan kelompok metil ke katekolamin, yang disumbangkan oleh S-adenosyl metionin (SAM). Senyawa apa pun yang memiliki struktur katekol, seperti katekolestrogen dan flavonoid yang mengandung katekol, adalah substrat COMT.

Reaksi spesifik yang dikatalisasi oleh COMT meliputi:

- Dopamin → 3-Methoxytyramine
- DOPAC → HVA (asam homovanillic)
- Norepinefrin → Normetanephrine
- Epinefrin → Metanephrine
- Dihydroxyphenylethylene glycol (DOPEG) →

Methoxyhydroxyphenylglycol (MOPEG)

- Asam 3,4-Dihydroxymandelic (DOMA) → Vanillylmandelic acid (VMA)

Di otak, degradasi dopamin yang bergantung pada COMT sangat penting pada daerah otak dengan ekspresi *transporter dopamin presinaptik* (DAT) yang kurang, seperti korteks prefrontal. (Brodal P 2016) (Scheggia D, Sannino S, Scattoni ML, Papaleo F, 2012). (Diaz-Asper CM, Weinberger DR, Goldberg TE 2006)(Schacht, Joseph P. 2016). Meskipun penting dalam neuron, COMT sebenarnya terutama diekspresikan dalam hati. (Golan DE, Tashjian AH 2011)

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 (Mannisto and Kaakkola, 1999). 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 korteks prefrontal (Tenhunen et al., 1994). 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 (Myöhänen et al., 2010).

### **2.3. POLIMORFISME *CATHECOL-O-METHYL TRANSFERASE* (COMT)**

Enzim *Catechol-O-Methyl Transferase* (COMT) pertama kali diidentifikasi pada tahun 1958 (Axelrod and Tomchick, 1958). Enzim ini ditemukan pada hampir semua jaringan tubuh dan berperan dalam proses katabolisme monoamine (Craddock et al., 2006). Substrat fisiologis dari COMT meliputi L-dopa, catecholamine (dopamin, norepinefrin, dan epinefrin), catecholestrogens, asam askorbat, dan dihydroxydol intermediet dari melanin.

Polymorphism gen COMT atau variasi nukleotida tertentu pada gen COMT adalah keadaan yang umum dijumpai. Yang paling sering ditemukan yaitu polimorfisme 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 (Craddock et al., 2006). Variasi tersebut berakibat pada adanya tiga kemungkinan phenotype yaitu alel methionin (Met) homozigot, alel valin (Val) homozigot, dan alel val met heterozigot. Alel

met homozigot berhubungan dengan aktivitas enzim COMT yang rendah sedangkan alel val berkaitan dengan peningkatan aktivitas enzim. Homozigot alel met mengakibatkan penurunan aktivitas enzim COMT 3-4 kali lipat, sementara keadaan heterozigot menunjukkan aktivitas enzim yang sedang (Bilder et al., 2004). Perbedaan aktivitas enzim COMT dapat berpengaruh pada fungsi kognitif dan kestabilan emosi (Enoch et al., 2009).

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). 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). Hal ini diperkuat dengan fakta bahwa gen COMT terletak pada kromosom 22q11, kromosom yang terkait dengan gangguan mood dan psikosis. Gen COMT sendiri termasuk salah satu gen yang paling banyak dipelajari berkaitan dengan psikosis. Kelainan pada salah satu atau beberapa lokus kromosom 22q11 dihubungkan dengan skizofrenia, gangguan bipolar, dan gangguan skizoafektif (Craddock et al., 2006).

Polimorfisme nukleotida tunggal fungsional (varian normal umum) dari gen *Catechol-O-metiltransferase* menghasilkan mutasi valin ke metionin pada posisi 158 (Val158Met) rs4680. (Schacht, Joseph P 2016) Secara *in vitro*, varian Val homozigot memetabolisme dopamin hingga empat kali lipat kecepatan pasangan metioninnya. (Porcelli S, Drago A, Fabbri C, Gibiino S, Calati R, Serretti A, 2011) Namun, *in vivo* varian Met diekspresikan berlebih di otak, (Zhu G, Lipsky RH, et al, 2004) yang menghasilkan penurunan 40% dalam aktivitas enzim fungsional. (Chen J, et al, 2004) Tingkat katabolisme yang lebih rendah untuk alel met menghasilkan tingkat dopamin sinaptik yang lebih tinggi setelah pelepasan neurotransmitter, yang pada akhirnya meningkatkan stimulasi dopaminergik dari neuron postsinaptik. Mengingat peran preferensi COMT dalam degradasi dopamin prefrontal, polimorfisme Val158Met diperkirakan mengarahkan efeknya pada kognisi dengan memodulasi sinyal dopamin di lobus frontal. (Chen J, et al, 2004)

Varian gen telah terbukti mempengaruhi tugas-tugas kognitif yang secara luas terkait dengan fungsi eksekutif, seperti pengalihan set, penghambatan respons, pemikiran abstrak, dan perolehan aturan atau struktur tugas. (Bruder GE, 2005) Efek yang sebanding pada tugas-tugas kognitif yang serupa, lobus frontal, dan neurotransmitter dopamin juga semuanya dikaitkan dengan skizofrenia. (NIH Record Daniel R. Weinberger, 2005) (The News and Editorial Staffs Breakthrough of the Year, 2003) Telah diusulkan bahwa varian bawaan dari COMT adalah

salah satu faktor genetik yang dapat mempengaruhi seseorang untuk terjadinya skizofrenia di kemudian hari. (Caspi A et al.,2005)

Beberapa penelitian yang menemukan hubungan polimorfisme *Catechol-O-Methyltransferase* (COMT) dengan skizofrenia seperti penelitian yang dilakukan oleh Michael F.Egan dkk, pada tahun 2000 yang melakukan penelitian polimorfisme COMT dan 104 keluarga ditemukan peningkatan yang signifikan pada transmisi COMT alel Val pada keturunan skizofrenia yang mengakibatkan peningkatan katabolisme dopamine pada prefrontal dan merusak kognisi prefrontal dan fisiologi prefrontal yang meningkatkan resiko terjadinya skizofrenia. ( Michael F, Egan , et al,2001). S. Al-Asmary dkk, 2014 juga melakukan penelitian pada skizofrenia Saudi dan kontrol dan menemukan perbedaan yang signifikan dalam alel dan genotipe frekuensi antara pasien dan kontrol. Frekuensi alel Met158 (A) dan genotipe Val158Met (GA) secara signifikan lebih tinggi pada pasien dibandingkan dengan kontrol. Di sisi lain, frekuensi alel Val158 (G) dan genotipe Val158Val (GG) secara signifikan lebih tinggi di kontrol daripada di pasien, dan menemukan hubungan yang signifikan dari polimorfisme COMT Val158Met dengan skizofrenia. Selain itu, pasien laki-laki dengan polimorfisme COMT Val158Met telah meningkatkan risiko skizofrenia dibandingkan dengan subyek perempuan. Namun, tidak ada melihat hubungan dengan polimorfisme COMT Val158Met dengan gejala negatif atau gejala positif skizofrenia. Hasil ini memberikan bukti untuk peran polimorfisme COMT Val158Met dalam

etiopathophysiology skizofrenia dalam populasi Arab. Tampaknya asosiasi dari Polimorfisme COMT Val158Met dengan skizofrenia dimediasi oleh gender. (S.Al-asmery et al,2014) . Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Steven Taylor, 2017 ditemukan Ada bukti sugestif bahwa alel Met dikaitkan dengan usia lebih dini onset skizofrenia. (Taylor Steven, 2017). Penelitian oleh Nuray Altintas dkk, 2019 menemukan bahwa hubungan polimorfisme gen COMT Val158Met pada skizofrenia ketika  $p= 0.000$  untuk alel HH dan LL. ( Altintas Nuray, et al, 2019). Berdasarkan penelitian Gwenny ichsan Prabowo, 2017 yang melihat deteksi COMT Val158Met Gen Polimorfisme di kronis skizofrenia Pasien di Psychiatric Unit DR. Soetomo Surabaya, Jawa Timur, Indonesia berdasarkan analisis sekuensing menunjukkan bahwa frekuensi polimorfisme COMT Val158Met adalah 6,7% (2/30), alel heterozigot tercatat 21.946 untuk 40% (12/30), dan varian substitusi nukleotida T ke A pada 21.971 tercatat sebesar 3,3% (1/30) .( Prabowo Gwenny ichsan, 2017).

Beberapa penelitian juga tidak menemukan hubungan antara polimorfisme COMT Val 158 Met dengan skizofrenia, seperti penelitian yang dilakukan oleh Wen Jun Li dkk, pada 2012 yang meneliti hubungan polimorfisme *catechol-O-methyltransferase* dengan gejala skizofrenia dan negatif pada populasi Cina yang kemudian menyelidiki apakah gen COMT dikaitkan dengan perkembangan dan gejala skizofrenia pada pasien skizofrenia Cina relatif genetik homogen. Mereka menganalisis dua polimorfisme (rs740603 dan rs4818) dari gen COMT dalam studi kasus-

kontrol dari 604 Han Cina (284 pasien dan 320 kontrol). Psikopatologi pasien dinilai menggunakan Positif dan Negatif Skala Syndrome (PANSS). Penelitian tidak menemukan perbedaan yang signifikan dalam rs740603 dan rs4818 genotipe dan alel distribusi antara pasien dan kelompok kontrol. Analisis sifat kuantitatif oleh program menunjukkan bahwa rs740603 dan rs740603 (G) -rs4818 (G) haplotipe dikaitkan dengan gejala negatif pada pasien skizofrenia, khususnya di kalangan pasien wanita. Dengan demikian, polimorfisme gen COMT mungkin tidak berkontribusi pada kerentanan terhadap skizofrenia, tetapi dapat berkontribusi pada gejala negatif skizofrenia antara populasi suku Han China ( Wen Jun Li, et al 2012). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Hong jing Kang ,et al pada tahun 2010 menemukan tidak ada hubungan Antara Polimorfisme Fungsional di COMT dan MTHFR dengan risiko Skizofrenia pada populasi Korea. (Hong jing Kang ,et al,2010). Penelitian oleh Carlos Tovilla-Zarate dkk, pada tahun 2013 menyimpulkan tidak terdapat hubungan antara polimorfisme COMT Val 108/158 Met dan skizofrenia atau simtomatology klinik pada populasi meksiko, dimana tidak ditemukan perbedaan distribusi alel yang signifikan atau genotypes pada pasien skizofrenia dan kontrol. (Tovilla- Zarate C., et al, 2013)

## **2.4. DETEKSI POLIMORFISME *CATHECOL-O-METHYL* *TRANSFERASE (COMT) Val 158 Met DENGAN METODE PCR-RFLP***

Transisi dari G ke A pada nukleotida 21881 dari gen katekol-O-metiltransferase (COMT) manusia menghasilkan polimorfisme genetik fungsional (Val158Met) yang telah terbukti menghasilkan enzim dengan aktivitas yang rendah. Metode PCR-RFLP baru yang sangat dioptimalkan untuk mendeteksi polimorfisme ini dijelaskan. Metode ini menggunakan enzim restriksi yang sama yang biasa digunakan untuk deteksi PCR-RFLP dari Val158Met, NlaIII. Namun, fragmen yang mengandung SNP yang akan diamplifikasi dipilih untuk sangat menyederhanakan pola fragmen restriksi yang dihasilkan menghasilkan pemisahan yang lebih cepat menggunakan elektroforesis gel agarosa 2,5%. Kehadiran alel Valin atau Metionin diindikasikan oleh fragmen 108 bp atau 72 bp, masing-masing. Kondisi elektroforesis dioptimalkan untuk mengurangi waktu pemisahan dan jarak ke masing-masing 16 menit dan 3 cm. Metode yang diusulkan dapat berfungsi sebagai alternatif yang cepat, sederhana, dan hemat biaya dibandingkan metode PCR-RFLP yang biasa digunakan untuk mendeteksi Val158Met, polimorfisme yang sedang diselidiki secara menyeluruh dalam berbagai bidang biomedis. Salah satu metode yang paling umum digunakan untuk deteksi SNP didasarkan pada perubahan situs pengakuan enzim restriksi di hadapan salah satu dari dua alel, membuat enzim restriksi dapat memotong DNA tersebut. 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. Namun, kelemahan yang paling umum adalah waktu yang agak lama karena beberapa langkah PCR -RFLP (dengan Nla III sebagai enzim restriksi).(Lajim Bassam,et al, 2011)

## **2.4.1 Bahan Dan Metode Kerja**

### **2.4.1.1. Isolasi DNA**

Genomik DNA diisolasi dari 200  $\mu$ L darah vena menggunakan kit format kolom spin (kit mini EuroGold <sup>TM</sup> Darah DNA, Euroclone, Italia). Prosedur itu dilakukan sesuai dengan rekomendasi pabrikan. (Lajim Bassam,et al, 2011)

### **2.4.1.2. PCR Amplifikasi Fragmen Yang Mengandung SNP**

Sebuah fragmen DNA 108 bp yang mengandung SNP diamplifikasi menggunakan metode PCR. Urutan primer terbalik yang digunakan dipilih sebagai anil dan memodifikasi urutan pengakuan konstan NlaIII yang ditemukan di dekat SNP yang sedang dipelajari melalui ketidakcocokan, menggantikan guanin dengan timin. (Lajim Bassam,et al, 2011)

Reaksi PCR dilakukan dalam volume total 20  $\mu$ L yang mengandung 100-150 ng DNA genom sebagai templat, 0,5  $\mu$ M dari setiap primer (disintesis oleh VBC-Biotech, Austria), 2,3 mM MgCl<sub>2</sub>, 200  $\mu$ M setiap dNTP, 1X Buffer Taq (10 mM Tris-HCl pH 8,4, 50 mM KCl) dan 0,75 unit

Taq DNA polimerase (Fermentas, Lithuania). Amplifikasi PCR dilakukan dalam thermal cycler MasterCycler® (Eppendorf, Jerman) dengan langkah denaturasi awal pada 94 °C selama 5 menit diikuti oleh 32 siklus 94 °C selama 30 detik, 62 °C selama 30 detik dan 72 °C selama 10 detik, dan langkah ekstensi terakhir pada 72 °C selama 5 menit. Urutan untuk maju dan mundur primer masing-masing adalah 5'-CGAGGCTCATCACCATCGAGATC-3 dan 5'-CTGACAACGGGTCAGGAATGCA-3 '(Lajim Bassam,et al, 2011).

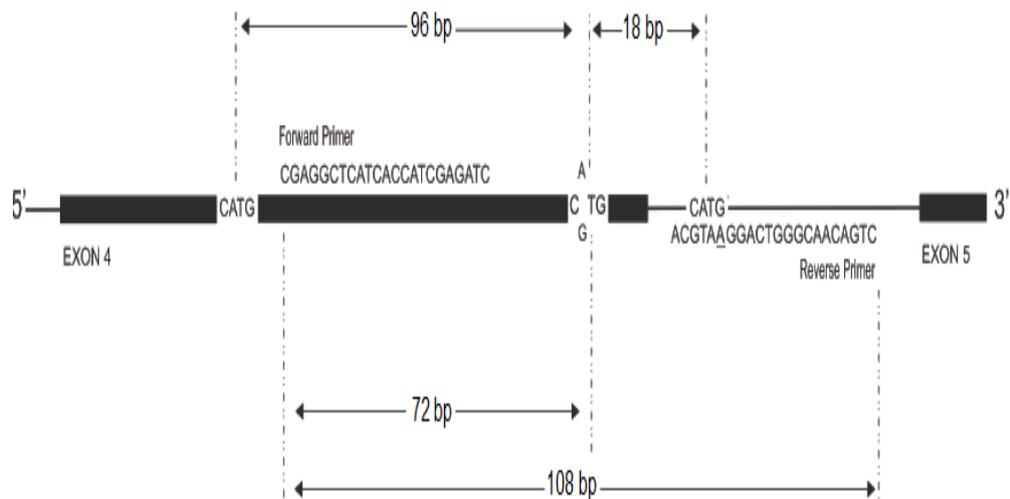
#### **2.4.1.3 Pengolahan**

Seluruh volume produk PCR yang tidak dimurnikan dicampur dengan 1 µL enzim FastDigest® NlaIII (Fermentas®, Lithuania), 2 µL dari 10X FastDigest® green buffer dan 17 µL air bebas nuclease untuk membuat volume total 40 µL. Pengolahan dipastikan lengkap setelah inkubasi pada suhu 37°C selama 15-20 menit. (Lajim Bassam,et al, 2011)

#### **2.4.1.4 Gel Elektroforesis**

Buffer Tris-Borate-EDTA (TBE) digunakan untuk elektroforesis. TBE digunakan pada konsentrasi yang lebih rendah dari yang biasa digunakan (hanya 0,2X) untuk mengurangi konduktivitas listrik yang memungkinkan penerapan kekuatan medan listrik setinggi 16 V / cm. Ini menghasilkan pita-pita tajam dan waktu elektroforesis pendek dan jarak pemisahan. Gel agarose digunakan sebagai media pemisahan dengan konsentrasi 2,5%. (Lajim Bassam,et al, 2011)

Ethidium Bromide dimasukkan ke dalam gel dengan konsentrasi 1 µg / mL. Gel tersebut diterangi dengan sistem dokumentasi gel WiseDoc® (Daihan Scietific, Korea Selatan) dan langsung difoto menggunakan kamera digital genggam. (Lajim Bassam, et al, 2011)



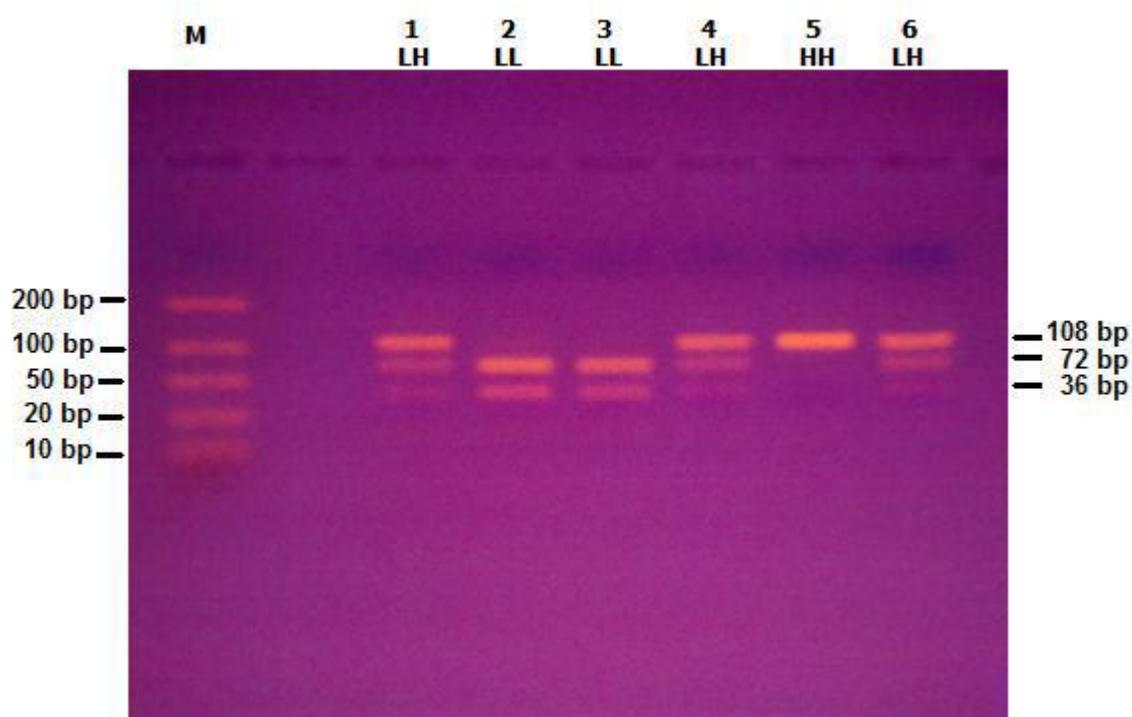
**Gambar 1** Ilustrasi skematik gen COMT yang menunjukkan lokasi sekuens pengenalan NlaIII (CATG) relatif terhadap lokasi anil primer. Fragmen tidak digambar dalam skala. Basis bergaris bawah menunjukkan ketidakcocokan yang diperkenalkan. Exon ditampilkan sebagai kotak hitam sedangkan intron ditampilkan sebagai garis. Enzim restriksi akan selalu terpecah dalam dua sekuens pengenalan konstan yang ditemukan berdekatan dengan nukleotida polimorfik yang menghasilkan fragmen 96 bp atau 114 bp dan mengindikasikan keberadaan masing-masing Met atau Val alel. Dalam metode yang diusulkan, urutan pengenalan konstan dekat dimodifikasi dengan anil ke primer terbalik, dan perbedaan antara pita indikatif dengan demikian meningkat hingga 36 bp.

### 2.4.2 Hasil

Pencernaan fragmen yang di amplifikasi dengan NlaIII menunjukkan 3 pita dalam heterozigot (108, 72 dan 36 bp) seperti yang diharapkan menurut Gambar .1. Fragmen yang di amplifikasi tetap utuh dalam Val

homozigot setelah pencernaan, dengan elektroforesis gel agarosa menunjukkan pita tunggal 108 bp. Dalam Met homozigot, 2 pita diproduksi (72 dan 36 bp) (Gbr. 2). Pemisahan 3 pita khas dicapai dalam 16 menit dengan jarak pemisahan tidak melebihi 3 cm. (Lajim Bassam, et al, 2011)

Enzim restriksi NlaIII telah digunakan untuk deteksi Val158Met oleh PCR-RFLP. Namun, kehadiran rangkaian pengakuan NlaIII yang dekat dengan lokus SNP telah membatasi banyak aspek penggunaan PCR-RFLP dalam pendeteksian. Secara khusus, keberadaan urutan pengenalan konstan sedekat 18 nukleotida dengan urutan pengakuan yang mengandung nukleotida polimorfik berarti bahwa tidak adanya atau keberadaan polimorfisme diatur oleh perbedaan yang relatif kecil dalam panjang fragmen yang dihasilkan (18 bp). Gel poliakrilamid telah digunakan untuk menyelesaikan perbedaan kecil dalam panjang fragmen. Namun, gel poliakrilamida vertikal relatif sulit untuk disiapkan dan memungkinkan analisis simultan dari sejumlah sampel yang relatif kecil dibatasi oleh ketidakmampuan untuk memasukkan banyak sisir gel. Acrylamide juga dikenal beracun. Sebaliknya, gel agarosa horizontal lebih mudah disiapkan dan diwarnai, tidak beracun dan juga memungkinkan sejumlah besar sampel dimuat pada gel tunggal melalui penggunaan beberapa sisir yang berdekatan. (Lajim Bassam, et al, 2011)



**Gambar 2** Agarose gel electrophoretogram dari polimorfisme COMT Val158Met seperti yang terdeteksi oleh metode PCR-RFLP yang diusulkan. Elektroforetogram menunjukkan genotipe untuk 6 subjek berbeda. Satu pita (108 bp) menunjukkan genotipe homozigot untuk alel aktivitas tinggi (HH). Kehadiran 2 band (72 dan 36 bp) merupakan indikasi dari genotipe homozigot untuk alel aktivitas rendah (LL). Genotipe heterozigot (LH) ditandai dengan adanya 3 fragmen (108, 72 dan 36 bp). M: Tangga dengan berat molekul. (Lajim Bassam, et al, 2011)

Dengan menghilangkan urutan pengakuan konstan yang ditemukan berdekatan dengan urutan pengakuan minat, yang merupakan pendekatan baru, kemampuan gel agarose persentase sedang untuk menyelesaikan pita informatif dalam waktu elektroforesis singkat meningkat secara signifikan, karena perbedaan panjang antara fragmen indikatif ditingkatkan dari 18 bp, yang umumnya ditemukan dalam literatur

(Mynett-Johnson La, Murphy Ve, Claffey E, Shields Dc, Mckeeon P., 1998). menjadi 36 bp, yang belum pernah terjadi sebelumnya. Oleh karena itu, penggunaan gel agarose konsentrasi tinggi (4-5%) yang mahal dan sulit untuk ditangani dan disiapkan, dapat dihindari (Tajouri, L., V. Martin, et al. 2006). Lebih lanjut, adalah mungkin untuk mengurangi konsentrasi buffer elektroforesis yang digunakan hingga 20% dari yang biasa digunakan untuk memungkinkan penerapan kekuatan medan listrik yang tinggi (16 V / cm) yang menghasilkan waktu pemisahan yang sangat singkat (16 menit) dan jarak ( 3cm). Jarak pemisahan yang dicapai cukup pendek untuk memaksimalkan jumlah sampel yang dapat dimuat dan dianalisis pada gel tunggal. Pola pita sangat sederhana dengan 3 pita (108, 72 dan 36 bp), 2 pita (72 dan 36 bp), atau 1 pita (108 bp) yang masing-masing menunjukkan genotipe Val / Met, Met / Met atau Val / Val, masing-masing. . Kesederhanaan ekstrim dari pola pita membuat penggunaan tangga DNA atau penanda berat molekul tidak diperlukan untuk deteksi rutin, dengan kemampuan untuk menentukan genotipe hanya berdasarkan jumlah pita yang dihasilkan yang ditunjukkan elektroforesis berikut ini. (Lajim Bassam, et al, 2011)

## **2.5. PANSS (POSITIVE AND NEGATIVE SYNDROME SCALE )**

PANSS (*Positive And Negative Syndrome Scale*) adalah salah satu instrument paling penting yang digunakan untuk mengevaluasi grjsls

krijiwaan. Instrumen ini dikembangkan untuk mengkaji keparahan gejala, mengukur psikopatologi umum dan perubahan terkait obat. (Safitri, 2010).

PANSS terdiri dari 33 butir antara lain : 7 butir skala positif, 7 butir skala negatif, 16 butir psikopatologi umum dan terdapat 3 butir tambahan untuk menilai adanya risiko agresi. PANSS dinilai oleh klinisi yang telah terlatih dan dinilai pada skala 1-7. Nilai 1 ( Tidak ada), 2 (Minimal), 3 (Ringan), 4 ( sedang ), 5 ( agak berat), 6 (berat) 7 (sangat berat) sehingga rentang skala positif dan negative dari 7-49 dan rentang skala Psikopatologi umum dari 16- 112 ( Ambarwati, 2009: Lestari, 2018)

**a. Skala Positif**

Meliputi waham (delusi), kekacauan proses piker, perilaku halusinasi, gaduh gelisah (Excitement), waham kebesaran, kecurigaan/Kejaran dan permusuhan ( Lestari 2018)

**b. Skala Negatif**

Meliputi afek tumpul, penarikan emosional, kemsकिनan rapport, penarikan diri dari hubungan sosial secara pasif/apatis, kesulitan dalam pemikiran abstrak, kurangnya spontanitas dan arus, pemikiran stereotipik (Lestari, 2018)

**c. Skala Psikopatologi Umum**

Skala psikopatologi umum dimasukkan sebagai tambahan penting untuk penilaian positif negative karena skala ini dapat berfungsi sebagai titik acuan, atau ukuran kontrol unyik menafsirkan skor

sindrom. Skala ini tidak diasumsikan secara statistic atau konseptual berbeda dari penilaian positif-negatif, tetapi hanya dapat digunakan sebagai tolak ukur dari gejala nonspesifik tertentu untuk menilai keparahan manifestasi positif dan negative yang berbeda. (Kay et al., 1967)

## **2.6. ETNIS TORAJA**

Suku Toraja berasal dari wilayah sekitaran Teluk Tonkin, yang terletak antara Vietnam utara dan Cina selatan ( Kruyt, A.C. 1938). . Awalnya, bermigrasi dan imigran tersebut tinggal di wilayah pantai Sulawesi, namun akhirnya pindah ke dataran tinggi.. "Toraja" (dari bahasa pesisir *to*, yang berarti orang, dan *Riaja*, dataran tinggi) pertama kali digunakan sebagai sebutan penduduk dataran rendah untuk penduduk dataran tinggi.( Nooy-Palm, Hetty 1975). Sulawesi Selatan memiliki empat kelompok etnis utama suku Bugis (meliputi pembuat kapal dan pelaut), suku Makassar (pedagang dan pelaut), suku Mandar (pedagang, pembuat kapal dan pelaut), dan suku Toraja (petani di dataran tinggi).( Sutton, R. Anderson 1995).

Keluarga adalah kelompok sosial dan politik utama dalam suku 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. Suku 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.( Waterson, Roxana 1986).

Setiap orang menjadi anggota dari keluarga ibu dan ayahnya. Dengan demikian, mewarisi berbagai hal dari ibu dan ayahnya, termasuk tanah dan bahkan utang keluarga. Nama anak diberikan atas dasar kekerabatan, dan biasanya dipilih berdasarkan nama kerabat yang telah meninggal. Nama bibi, paman dan sepupu yang biasanya disebut atas nama ibu, ayah dan saudara kandung.( Waterson, Roxana 1995).

Sebelum adanya pemerintahan resmi oleh pemerintah kabupaten Tana Toraja, masing-masing desa melakukan pemerintahannya sendiri. Dalam situasi tertentu, ketika satu keluarga Toraja tidak bisa menangani masalah mereka sendiri, beberapa desa biasanya membentuk kelompok, kadang-kadang, beberapa desa akan bersatu melawan desa-desa lain. Hubungan antara keluarga diungkapkan melalui darah, perkawinan, dan berbagi rumah leluhur (*tongkonan*), secara praktis ditandai oleh pertukaran kerbau dan babi dalam ritual. Pertukaran tersebut tidak hanya membangun hubungan politik dan budaya antar keluarga tetapi juga menempatkan masing-masing orang dalam hierarki sosial: siapa yang menuangkan tuak, siapa yang membungkus mayat dan menyiapkan

persembahan, tempat setiap orang boleh atau tidak boleh duduk, piring apa yang harus digunakan atau dihindari, dan bahkan potongan daging yang diperbolehkan untuk masing-masing orang.( Volkman, Toby Alice 1984).

Dalam masyarakat Toraja awal, hubungan keluarga bertalian dekat dengan kelas sosial. Ada tiga tingkatan kelas sosial: bangsawan, orang biasa, dan budak (perbudakan dihapuskan pada tahun 1909 oleh pemerintah Hindia Belanda). Kelas sosial diturunkan melalui ibu. Tidak diperbolehkan untuk menikahi perempuan dari kelas yang lebih rendah tetapi diizinkan untuk menikahi perempuan dari kelas yang lebih tinggi. Ini bertujuan untuk meningkatkan status pada keturunan berikutnya. Sikap merendahkan dari Bangsawan terhadap rakyat jelata masih dipertahankan hingga saat ini karena alasan martabat keluarga. ( Adams, Kathleen M. Spring 1995).

Kaum bangsawan, yang dipercaya sebagai keturunan dari surga, tinggal di *tongkonan*, sementara rakyat jelata tinggal di rumah yang lebih sederhana (pondok bambu yang disebut *banua*). Budak tinggal di gubuk kecil yang dibangun di dekat *tongkonan* milik tuan mereka. Rakyat jelata boleh menikahi siapa saja tetapi para bangsawan biasanya melakukan pernikahan dalam keluarga untuk menjaga kemurnian status mereka. Rakyat biasa dan budak dilarang mengadakan perayaan kematian. Meskipun didasarkan pada kekerabatan dan status keturunan, ada juga beberapa gerak sosial yang dapat mempengaruhi

status seseorang, seperti pernikahan atau perubahan jumlah kekayaan. Kekayaan dihitung berdasarkan jumlah kerbau yang dimiliki.

(Waterson, Roxana 1986)

Dalam masyarakat Toraja, upacara pemakaman (Rambu Solo') merupakan ritual yang paling penting dan berbiaya mahal. Semakin kaya dan berkuasa seseorang, maka biaya upacara pemakamannya akan semakin mahal. Dalam agama aluk, hanya keluarga bangsawan yang berhak menggelar Upacara pemakaman yang besar. Upacara pemakaman seorang bangsawan biasanya dihadiri oleh ratusan orang dan berlangsung selama beberapa hari. Sebuah tempat prosesi pemakaman yang disebut *rante* biasanya disiapkan pada sebuah padang rumput yang luas, selain sebagai tempat pelayat yang hadir, juga sebagai tempat lumbung padi, dan berbagai perangkat pemakaman lainnya yang dibuat oleh keluarga yang ditinggalkan. Musik suling, nyanyian, lagu dan puisi, tangisan dan ratapan merupakan ekspresi dukacita yang dilakukan oleh suku Toraja tetapi semua itu tidak berlaku untuk pemakaman anak-anak, orang miskin, dan orang kelas rendah. (Jane C. Wellenkamp 1988).

Upacara pemakaman ini kadang-kadang baru digelar setelah berminggu-minggu, berbulan-bulan, bahkan bertahun-tahun sejak kematian yang bersangkutan, dengan tujuan agar keluarga yang ditinggalkan dapat mengumpulkan cukup uang untuk menutupi biaya pemakaman. (Hollan, Douglas 1995). Suku Toraja percaya bahwa kematian bukanlah sesuatu yang datang dengan tiba-tiba tetapi merupakan sebuah

proses yang bertahap menuju *Puya* (dunia arwah, atau akhirat). Dalam masa penungguan itu, jenazah dibungkus dengan beberapa helai kain dan disimpan di bawah tongkonan. Arwah orang mati dipercaya tetap tinggal di desa sampai upacara pemakaman selesai, setelah itu arwah akan melakukan perjalanan ke *Puya*.( Hollan, Douglas 1995).

Bagian lain dari pemakaman adalah penyembelihan kerbau (Mantunu). Semakin berkuasa seseorang maka semakin banyak kerbau yang disembelih. Penyembelihan dilakukan dengan menggunakan golok. Bangkai kerbau, termasuk kepalanya, dijejarkan di padang, menunggu pemiliknya, yang sedang dalam "masa tertidur". Suku Toraja percaya bahwa arwah membutuhkan kerbau untuk melakukan perjalanannya dan akan lebih cepat sampai di *Puya* jika ada banyak kerbau. Penyembelihan puluhan kerbau dan ratusan babi merupakan puncak upacara pemakaman yang diringi musik dan tarian para pemuda yang menangkap darah yang muncrat dengan bambu panjang. Sebagian daging tersebut diberikan kepada para tamu dan dicatat karena hal itu akan dianggap sebagai utang pada keluarga almarhum.( Yamashita, Shinji 1994).

Pentingnya upacara kematian di Toraja telah membuat bahasa mereka dapat mengekspresikan perasaan dukacita dan proses berkabung dalam beberapa tingkatan yang rumit. Bahasa Toraja mempunyai banyak istilah untuk menunjukkan kesedihan, kerinduan, depresi, dan tekanan mental. Merupakan suatu katarsis bagi orang Toraja apabila dapat secara jelas menunjukkan pengaruh dari peristiwa kehilangan seseorang; hal

tersebut kadang-kadang juga ditujukan untuk mengurangi penderitaan karena dukacita itu sendiri. (Jane C. Wellenkamp,1988)