

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

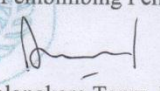
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama,


Pembimbing Pendamping,

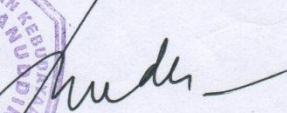

Dr. dr. Sonny Teddy Lisal, Sp.KJ
Nip. 19670616 199503 1001


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 Svamsuddin, 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
BAB I PENDAHULUAN	
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
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
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
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP		
3.1	Kerangka Teori.....	40
3.2	Kerangka Konsep.....	41
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN		
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

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

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 *Catechol-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 *Catechol-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 *Catechol-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 *Catechol-O-Methyl Transferase* (COMT) Val 158 Met pasien skizofrenia etnis Toraja dengan kelompok kontrol sehat etnis Toraja.
3. Membandingkan polimorfisme *Catechol-O-Methyl Transferase* (COMT) Val 158 Met pasien skizofrenia etnis Toraja dengan kelompok kontrol sehat etnis non Toraja.
4. Membandingkan polimorfisme *Catechol-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 *Catechol-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 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 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 μ L darah vena menggunakan kit format kolom spin (kit mini EuroGold TM 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 μ L yang mengandung 100-150 ng DNA genom sebagai templat, 0,5 μ M dari setiap primer (disintesis oleh VBC-Biotech, Austria), 2,3 mM $MgCl_2$, 200 μ 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).

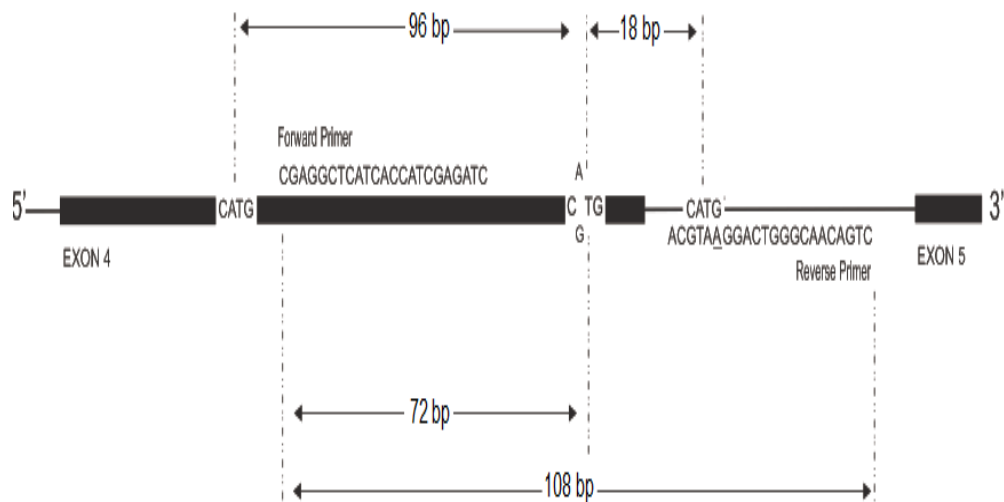
2.4.1.3 Pengolahan

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 μ g / 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)



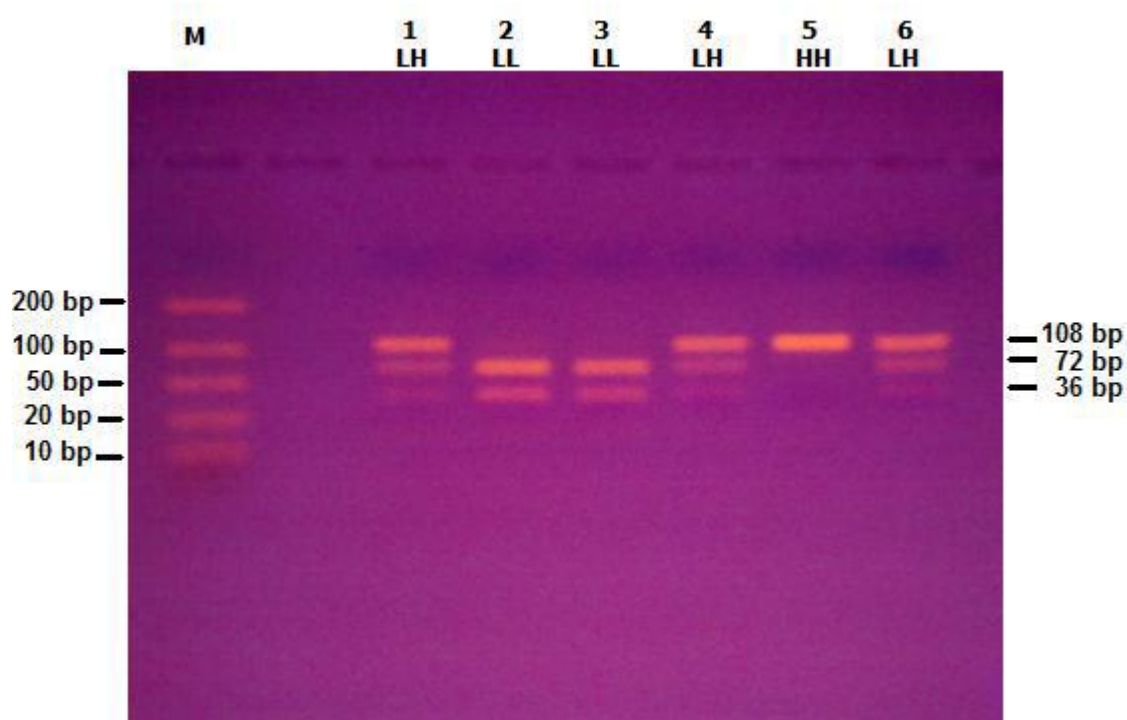
Gambar 1 Ilustrasi skematik gen COMT yang menunjukkan lokasi sekuens pengenalan NlaIII (CATG) relatif terhadap lokasi anil primer. Fragmen tidak digambar dalam skala. Basis bergaris bawah menunjukkan ketidakcocokan yang diperkenalkan. Exon ditampilkan sebagai kotak hitam sedangkan intron ditampilkan 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).

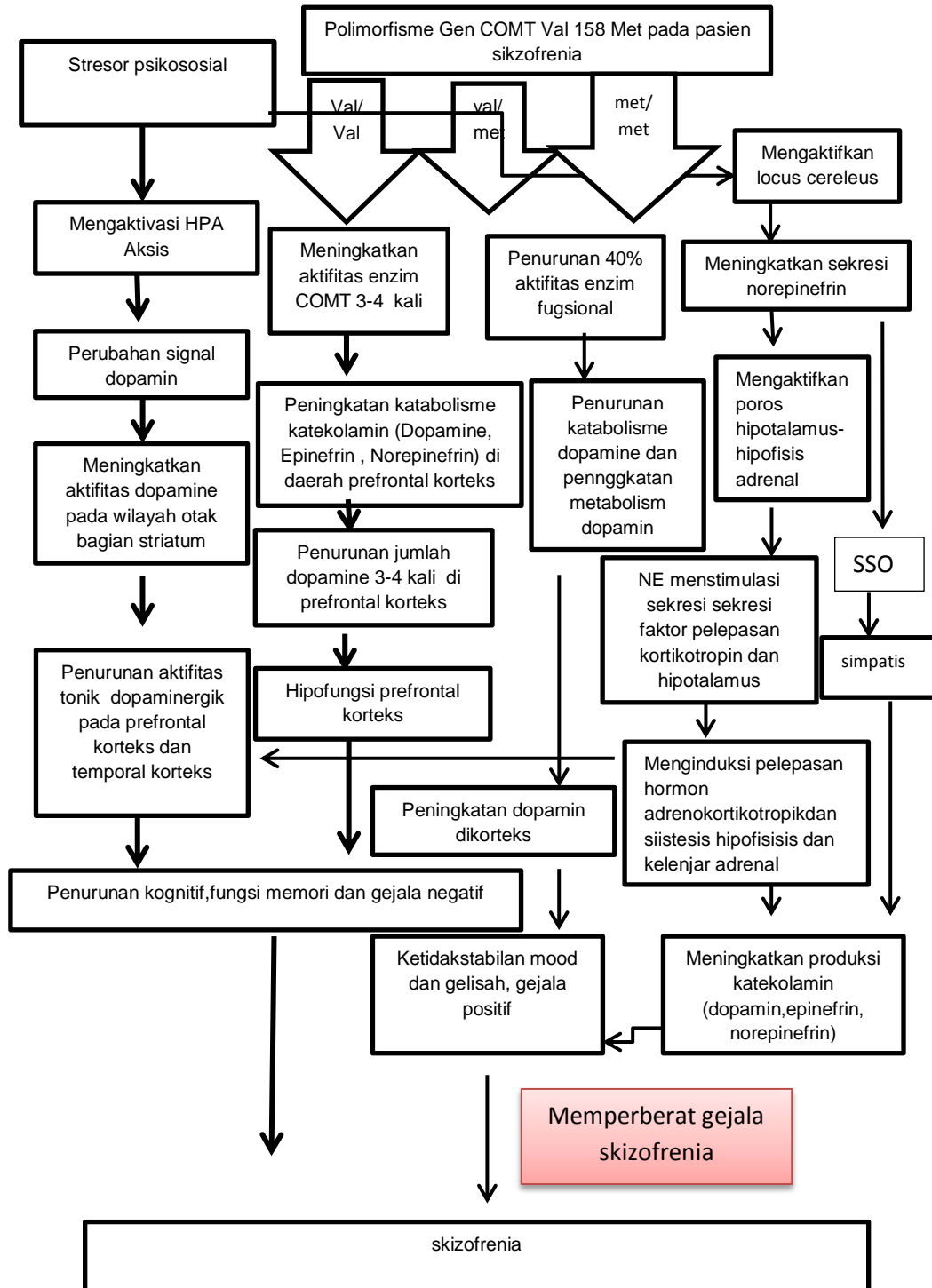
Pentingnya upacara kematian di Toraja telah membuat bahasa mereka dapat mengekspresikan perasaan dukacita dan proses berkabung dalam beberapa tingkatan yang rumit. Bahasa Toraja mempunyai banyak istilah untuk menunjukkan kesedihan, kerinduan, depresi, dan tekanan mental. Merupakan suatu katarsis bagi 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)

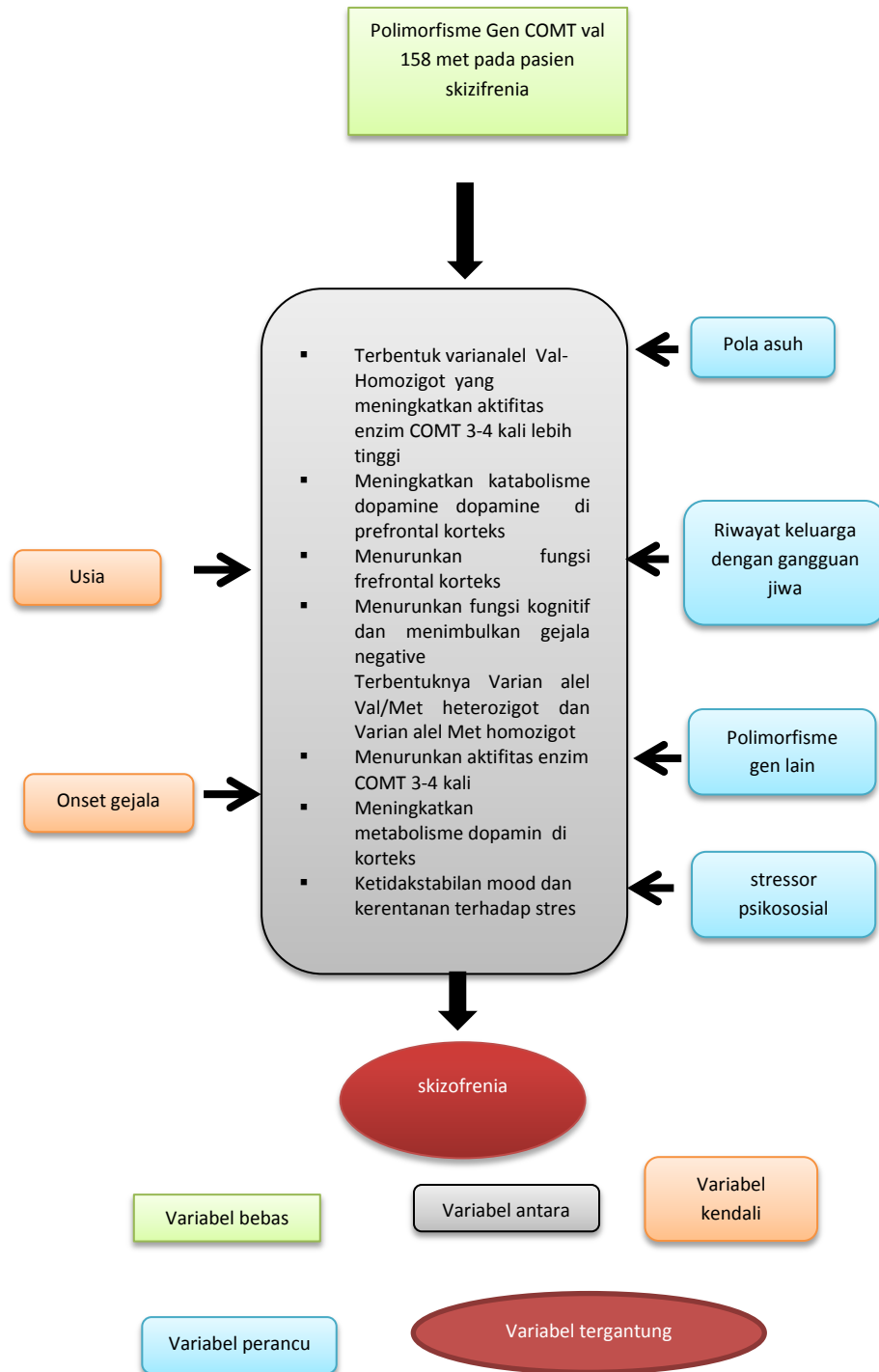
BAB III

KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP

3.1 Kerangka Teori



3.2. Kerangka Konsep



BAB IV

METODOLOGI PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif bersifat deskripsi analitik dengan *cross-sectional*.

4.2 Waktu dan Lokasi Penelitian

4.2.1 Waktu Penelitian

Penelitian ini diadakan pada Agustus – September 2020.

4.2.2 Lokasi Penelitian

Penelitian ini direncanakan dilakukan di Rumah Sakit Unhas dan jejarungnya.

4.3 Populasi Penelitian

Populasi penelitian ini adalah 70 pasien skizofrenia etnis Toraja asli dengan tiga generasi di atasnya merupakan asli etnis Toraja (Orangtua, kakek nenek dan buyut) yang berobat di Rumah Sakit Universitas Hasanuddin dan jejarungnya, 70 orang normal etnis Toraja (Orangtua, kakek nenek dan buyut) sebagai kelompok kontrol, dan 70 orang normal etnis non Toraja sebagai kelompok kontrol yang secara sukarela ikut dalam penelitian ini.

4.4 Sampel dan Cara pengambilan Sampel

Sampel pada penelitian adalah pasien skizofrenia etnis Toraja asli dengan 3 generasi di atasnya merupakan Etnis Toraja lain dan tidak melakukan

pernikahan dengan etnis lain yang berobat di Rumah Sakit Unhas dan jejaringnya yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sampel diambil mulai bulan Agustus 2020 sampai dengan September 2020 dengan cara *Consecutive Sampling*, yaitu semua pasien yang memenuhi kriteria penelitian sampai sampel yang diperlukan terpenuhi.

4.5 Perkiraan Besar Sampel

$$n = \frac{2(Z_{1-\lambda_{12}} + Z_{1-\beta})^2 \bar{\sigma}^2}{(U1-U2)^2}$$

$$= \frac{2(1,96 + 1,28)^2 (0,92)^2}{(0,6)^2}$$

$$= 49,36 \text{ orang} = 50 \text{ (dibulatkan)}$$

Dari rumus diatas, maka besar sampel untuk masing – masing kelompok sampel adalah minimal 50 orang.

Keterangan:

n = jumlah sample tiap kelompok

$Z_{1-\lambda_{12}}$ = nilai pada distribusi normal standar yang sama dengan tingkat kemaknaan λ (untuk $\lambda = 0,05$ adalah 1,96)

$Z_{1-\beta}$ = nilai pada distribusi normal standar yang sama dengan kuasa (*power*) sebesar diinginkan (untuk $\beta = 0,10$ adalah 1,28)

$\bar{\sigma}$ = standar deviasi kesudahan (*outcome*)

$U1$ = *mean outcome* kelompok tidak terpapar

$U2$ = *mean outcome* kelompok terpapar

4.6 Kriteria Seleksi

4.6.1. Kriteria Sampel

Kriteria Inklusi :

1. Pasien didiagnosis skizofrenia berdasarkan DSM V dengan onset gejala \geq 6 bulan
2. Usia 20 – 45 tahun
3. Pendidikan formal terakhir minimal Sekolah Menengah Pertama (SMP)
4. Berobat di Rumah Sakit Unhas dan Jejaringnya
5. Etnis asli Toraja, dengan 3 generasi di atasnya merupakan Etnis Toraja dan tidak ada pernikahan dengan etnis lain
6. Bersedia mengikuti penelitian

Kriteria Eksklusi :

- a. Memiliki riwayat penyakit kardiovaskuler, gangguan endokrin dan metabolik, gangguan ginjal, dan gangguan hati.
- b. Mengonsumsi NAPZA
- c. Memiliki riwayat trauma kapitis, kejang dan demam

4.6.2 Kriteria Kontrol

Kriteria Inklusi :

- a) Usia 20 - 45 tahun
- b) Pendidikan formal terakhir minimal Sekolah Menengah Pertama (SMP)
- c) Tidak ada penyakit fisik

- d) Tidak ada riwayat keluarga skizofrenia
- e) Etnis asli Toraja, dengan 3 generasi di atasnya merupakan Etnis Toraja dan tidak ada pernikahan dengan etnis lain
- f) Etnis Non Toraja.
- g) Bersedia ikut dalam penelitian

Kriteria Eksklusi :

- a. Riwayat NAPZA
- b. Memiliki riwayat penyakit kardiovaskuler, gangguan endokrin dan metabolik, gangguan ginjal, dan gangguan hati, kejang dan trauma
- c. Riwayat Keluarga Skizofrenia

4.7 Izin Penelitian Dan Kelaikan Etik (*Ethical Clearence*)

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Biomedis Pada Manusia Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan Nomor: 449/UN4.6.4.5.31/PP36/2020

4.8. Cara Kerja

1. Setiap pasien skizofrenia yang memenuhi kriteria inklusi dimasukkan ke dalam kelompok sampel penelitian.
2. Orang sehat yang tidak terdapat gangguan jiwa dan keturunan gangguan jiwa yang memenuhi kriteria inklusi dan secara sukarela menyetujui dimasukkan ke dalam kelompok kontrol penelitian.

3. Menjelaskan kepada keluarga dan subyek penelitian mengenai maksud dan tujuan penelitian. Bila setuju, subyek dijadikan sebagai sampel penelitian
4. Melakukan pencatatan identitas sampel meliputi nama, diikutkan dalam penelitian.jenis kelamin, umur, pendidikan terakhir, pekerjaan serta anamnesis riwayat penyakit dahulu.
5. Melakukan penilaian skala PANSS dan kuisisioner pada kelompok skizofrenia etnis Toraja pada saat subjek penelitian di ruangan perawatan rawat jalan RS Unhas .
6. Melakukan pengambilan sampel darah *untuk Gen Cathecol-O-Methyl Transferase Comt Val158Met* pada kelompok skizofrenia etnis Toraja di ruangan laboratorium Rumah sakit Unhas dan Jejaringnya tempat subyek penelitian melakukan perawatan rawat jalan dan pengujian sampel primer di laboratorium mikrobiologi RS Unhas.
7. Melakukan pengambilan sampel darah *untuk Gen Cathecol-O-Methyl Transferase Comt Val 158 Met* pada kelompok kontrol etnis Toraja dan kelompok kontrol etnis non Toraja dan pengujian data primer di laboratorium Mikrobiologi RS Unhas.

8. 4.9. Identifikasi Dan Klasifikasi Variabel

1. Variabel Bebas : Polimorfisme gen COMT Val158Met
2. VariabelTergantung : Skizofrenia

3. Variabel Antara : Terbentuknya varian Val homozigot dan Val/met heterozigot dan Varian Met homozigot
4. Variabel Kendali : Usia, onset gejala
5. Variabel Perancu : Riwayat keluarga dengan gangguan Jiwa, pola asuh, polimorfisme gen lain, stressor psikososial

4.10 Definisi Operasional Dan Kriteria Obyektif

4.10.1 Definisi Opresional

1. Polimorfisme Gen COMT Val 158 Met diindikasikan dengan kehadiran alel Met homozigot atau alel Val homozigot dan alel val met hereterozigotl Pemeriksaan polimorfisme gen dilakukan di laboratorium FK Unhas dengan PCR
2. Penderita skizofrenia adalah seseorang yang didiagnosis menderita gangguan jiwa skizofrenia menurut kriteria diagnosis DSM V
3. Umur adalah usia penderita dalam tahun yang diperoleh dari pengurangan tahun pemeriksaan dengan tahun kelahiran penderita.

4.10.2 Kriteria Objektif

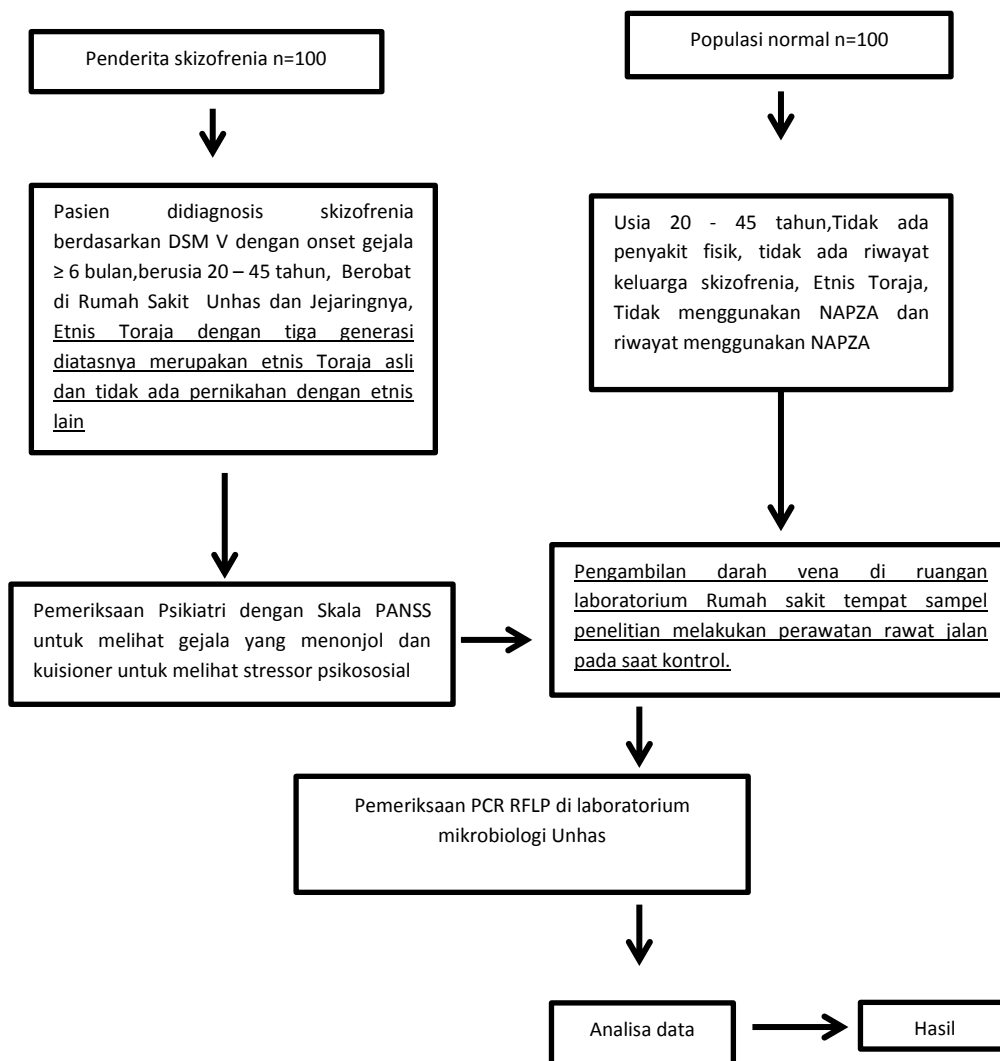
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) adalah skala medis yang digunakan untuk mengukur kepelikan gejala pasien skizofrenia. PANSS

diperkenalkan pertama kali pada tahun 1987 dan dikembangkan khususnya untuk pembatasan psikometrik. PANSS terdiri dari 30 pertanyaan berdasarkan 3 gejala, yaitu 7 butir soal gejala positif, 7 butir soal gejala negatif, dan 16 butir soal gejala psikopatologi umum.

4.11. Pengolahan Data Dan Analisis Data

Data yang terkumpul diolah dan di analisis secara komputerisasi, kemudian disajikan dalam bentuk diagram dan atau tabel.

4.12. Alur Penelitian



4.13. Cara Kerja PCR gen *Cathechol O-Methyltransferase (COMT)* Val 158 Met dan RFLP enzim NlaIII

Alat :

Mesin PCR (Biorad), Gel DOC, Mesin Elektroforesis, Sentrifuge, Waterbath, Laminar Flow, BSC Tipe II, Mikropipet (1000 ul, 100 ul, 20 ul, 10 ul), Cetakan Agarosa, Tips (1000 ul, 100 ul, 20 ul, 10 ul), Tabung Eppendorf, tabung PCR, Erlenmeyer, Gelas ukur.

Bahan :

Sampel, Primer , Enzim PCR (GotaqGreen Master Mix), RNAse Free water, Agarosa, Ethidium Bromida, TBE 0,5 %, Loading Dey, DNA Leader / Marker (100 bp)

Primer Yang digunakan :

- Forward 5'- CGAGGCTCATCACCATCGAGATC -3',
- Reverse 5'- CTGACAACGGGTCAGGAATGCA -3'

Target band 108 bp

1. Cara Kerja Ekstraksi DNA Sampel Darah, Serum, Plasma dan Cairan tubuh

1. Masukkan sampel kedalam tabung eppendorf 1,5 ml tambahkan 20 ul Proteinase K (sebelumnya ditambahkan ddH₂O add 1 ml), Inkubasi pada suhu 60 °C selama 5 menit.

2. Tambahkan 200 ul Larutan GSB Buffer. Inkubasi pada suhu 60 °C selama 5 menit, dimana tiap 2 menit divortex.
3. Tambahkan 200 ul Ethanol Absolut campur selama 10 detik. Transfer ke dalam GD Column in 2 ml *collection tube sentrifuge* dengan kecepatan 14.000 – 16.000 (15.000 X g) selama 1 menit.
4. Tambahkan 400 ul W1 Buffer kedalam GD column, *sentrifuge* dengan kecepatan 14.000 – 16.000 (15.000) X g selama 30 detik, buang cairan yang terdapat pada *collection tube*. Tambahkan 600 ul *Wash Buffer* (sebelumnya ditambahkan Ethanol add 100 ml) *sentrifuge* dengan kecepatan 14 .000 – 16.000 (15.000) X g selama 30 detik. Buang cairan yang terdapat pada *collection tube sentrifuge* dengan kecepatan 14.000 – 16.000 (15.000) X g selama 3 menit.
5. Pindahkan GD column ke dalam tabung ependorf 1,5 ml , tambahkan 100 ul Elution Buffer yang sebelumnya telah dipanaskan, diamkan selama 3 menit, tube sentrifuge dengan kecepatan 14.000 – 16.000 (15.000) X g selama 1 menit. Buang GD column , cairan yang terdapat pada tabung ependorf 1,5 ml merupakan DNA produk dari sampel yang telah diekstraksi dan siap utk di PCR

2. Mix PCR

Mix PCR

- Go tag Green : 12,5 ul
- Primer Forward : 0,5 ul
- Primer Reverse : 0,5 ul

- Nuclesa Free Water : 6,5 ul
- DNA Sampel : 5,0 ul
- Total : 25 ul

Run / Kondisi PCR :

- Cycle 1 (1x) *Pre denaturation* pada 94°C selama 5 menit
- Cycle 2 (32x) Proses PCR
 - Step 1 ; 94°C for 30 s (Denaturasi)
 - Step 2 : 62°C for 30 s (Anneling)
 - Step 3 : 72°C for 10 s (Extension)
- Cycle 3 (1x) Final Extention 72°C selama 5 menit

RFLP menggunakan enzimMspI

- NE Buffer : 5 ul
- Enzim MspI : 1 ul
- Air : 39 ul
- PCR Produk : 5 ul
- Inkubasi pada suhu 37° C selama 15 menit
- Elektroforesis selama 4 jam 100 volt

3. Visualisasi dan dokumentasi Hasil PCR

A. Buat gel

1. Ditimbang 2gr agarose dan dilarutkan dalam 100 ml TBE Buffer 0,5x untuk mendapatkan larutan agarose 2 %

2. Campuran agarose dan TBE Buffer 0,5x dipanaskan hingga larut kemudian ditunggu hingga agak dingin kemudian ditambah 5µl EthidiumBromida
3. Larutan agarose dituang kedalam cetakan dan ditunggu hingga beku.

B. Pembuatan DNA Marker

1. Sebanyak 25 µl DNA 100 bp ladder dimasukkan kedalam tube berisi 1 ml Blue Juice Loading Dye, dandicampur untuk marker
2. Laber tube dicopot dan diganti menjadi marker

C. Persiapan Running Elektroforesis

1. Gel yang telah beku dimasukkan kedalam elektroforesis dan direndam dalam larutan TBE 0,5x
2. Sebanyak 15 µl amplicon hasil PCR sampel ditambah dengan 2 µl Loading Dye (tanpa marker), dicampur dan dimasukkan kedalam sumur-sumur gel.
3. Pada Lubang pertama tambahkan 6 ul DNA leader 100 bp.

D. Running Elektroforesis

1. Elektroforesis dihidupkan dan dijalankan dari muatan negative (katode) kemuatan positif (anode) pada 100 A dan 60 menit
2. Setelah elektroforesis dilihat pita yang terbentuk. Apabila pita sesuai dengan target berarti hasil positif.

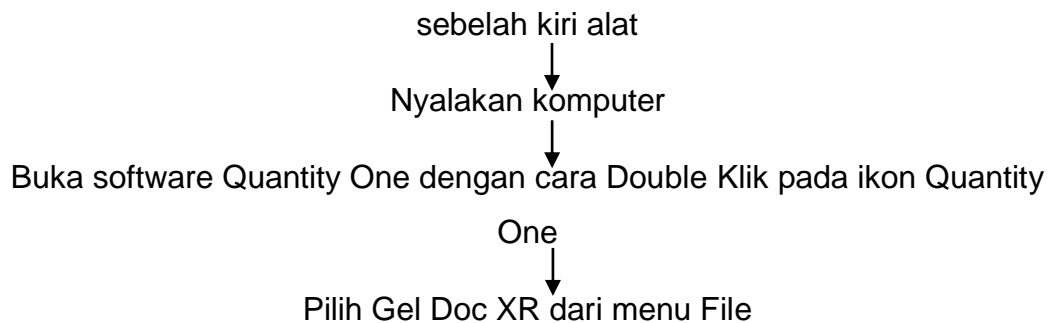
E. Prosedur Kerja Gel Doc

Cara menggunakan alat Gel Doc dibagi menjadi 4 tahap, yaitu :

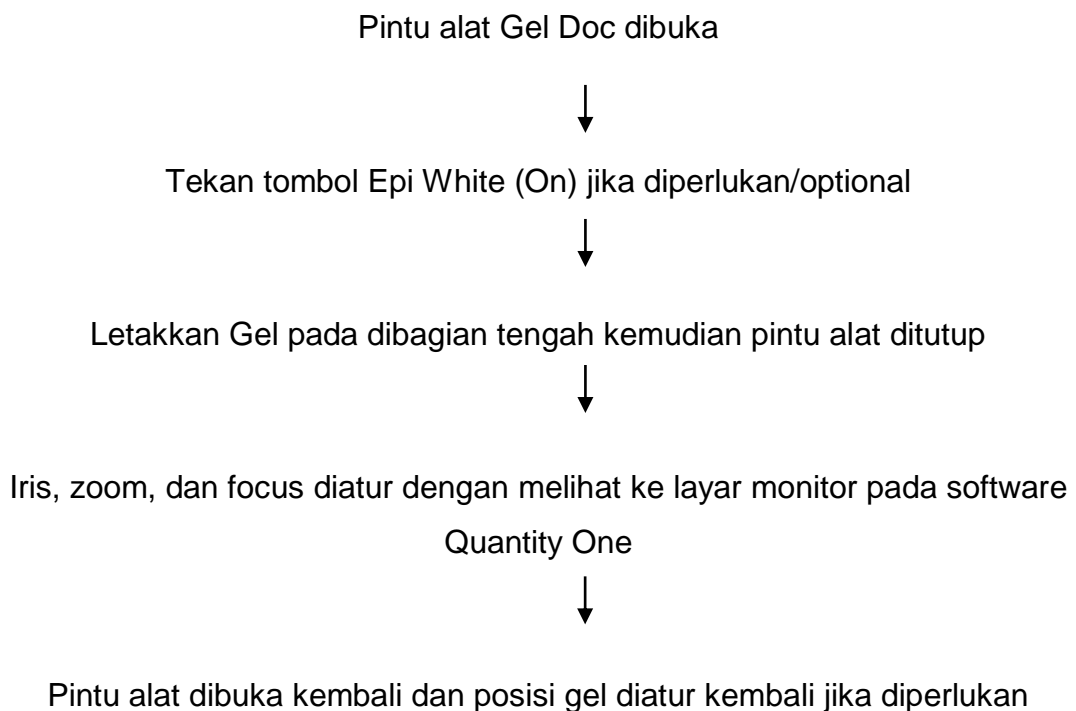
1. Menyalakan Alat Gel Doc
2. Mengatur posisi gel
3. Mengatur gambar
4. Save dan Print gambar

F. Menyalakan Alat Gel Doc

Nyalakan Gel Doc dengan menekan tombol ON pada bagian belakang



G. Mengatur Posisi Gel



H. Mengatur Image

Setelah pengaturan gel selesai, Tekan tombol Trans UV (On). Pada kondisi ini, lampu UV akan mati secara otomatis apabila pintu dibuka kecuali tombol Hold ditekan



Pilih Auto Expose apabila ingin mengambil gambar secara otomatis atau pilih Manual expose apabila ingin mengambil gambar manual dengan menaikkan atau menurunkan waktu exposure (Exposure Time)



Apabila gambar yang diinginkan sudah terlihat dengan baik dan jelas, Klik Freeze



Untuk memberikan tulisan pada gambar, pilih Annotate

I. Save dan Print Gambar

Setelah selesai di edit, kemudian gambar dapat di save dan kemudian klik Print untuk mendapatkan hasil dalam bentuk foto gel.

BAB V

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

5.1. Hasil penelitian

1. Karakteristik Sampel

Subyek yang diteliti sebanyak 210 orang, yang terdiri dari 70 penderita Skizofrenia etnis toraja , 70 kontrol sehat etnis Toraja dan 70 kontrol sehat non etnis Toraja. Umur subyek antara 20-45 tahun dengan rerata 30,33. Sebaran karakteristik sampel penelitian dapat diperlihatkan sebagai berikut

Tabel 1. Karakteristik Subyek penelitian (N=210)

Karakteristik	Skizofrenia		Kontrol normal Etnis Toraja		Kontrol normal Etnis Non Toraja		Jumlah	
	n	%	N	%	N	%	n	%
Usia (mean, SD)	34.50 (6.71)		32.34 (4.41)		24.16 (5.72)		30.33 (7.21)	
Jenis Kelamin								
Laki-laki	45	64.3%	25	35.7%	27	38.6%	97	46.2%
Perempuan	25	35.7%	45	64.3%	43	61.4%	113	53.8%
Pendidikan								
SMP	12	17.1%	0	0.0%	0	0.0%	12	5.7%
SMA	48	68.6%	0	0.0%	38	54.3%	86	41.0%
D3	3	4.3%	23	32.9%	1	1.4%	27	12.9%
Sarjana/Magister	7	10.0%	47	67.1%	31	44.3%	85	40.5%
Jumlah	70	100.0%	70	100.0%	70	100.0%	210	100.0%

Usia pada subyek penelitian memiliki Mean, SD adalah 30,33 (7,21). Proporsi jenis kelamin subyek penelitian terlihat perempuan lebih banyak dari pada laki-laki yaitu perempuan sebanyak 113 orang (53,8%)

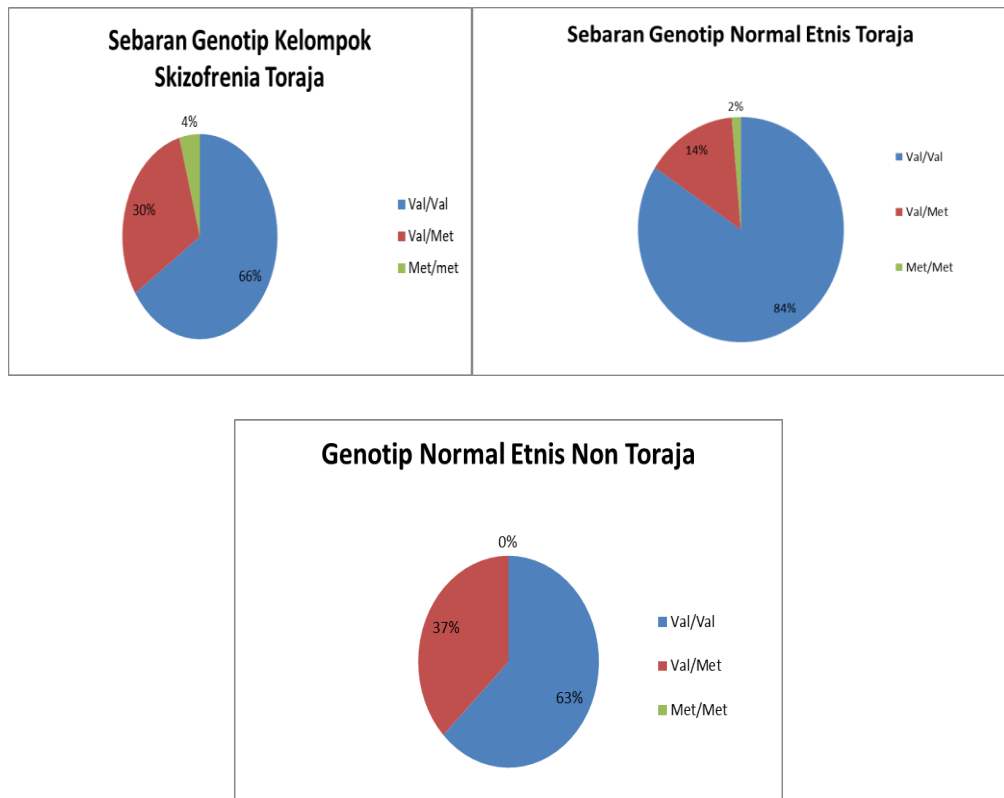
dan laki-laki sebanyak 97 orang (46,2%). Jika dilihat dari pendidikan terdapat 4 Pembagian yaitu SMP, SMA, D3, dan Sarjana/ Magister. Pendidikan SMA merupakan yang terbanyak (41,0%), kemudian Sarjana dan magister (40, 5%), pendidikan D3 (12,6%) , dan pendidikan SMP (5,7%).

2. Sebaran Genotip Subyek Penelitian

Berdasarkan 210 subyek penelitian, yang terdiri dari 70 orang pasien skizofrenia etnis Toraja, 70 orang sehat kontrol normal etnis Toraja dan 70 orang kontrol normal etnis non Toraja, diperoleh sebaran genotip Met/Met sebanyak 4 orang (1,9%), Val/Met 58 orang (27,6%), Val/Val 149 orang (71,0%). Sebaran genotip subyek penelitian dapat diperlihatkan dibawah.

Tabel 2. Sebaran Genotip Menurut Kelompok (N=210)

genotip	Skizofrenia Etnis Toraja		Normal Etnis Toraja		Normal Etnis Non Toraja		Jumlah	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Met/Met	3	4.3%	1	1.4%	0	0.0%	4	1.9%
Val/Met	21	30.0%	10	14.28%	26	37.1%	58	27.6%
Val/Val	46	65.7%	59	84.29%	44	62.9%	148	70.5%
Jumlah	70	100.0%	70	100.0%	70	100.0%	210	100.0%



Grafik 1. Sebaran Genotip pada kelompok Skizofrenia Toraja, NormalToraja dan Normal Non Toraja

Sebaran genotip Met/Met pada kelompok skizofrenia etnis toraja terdapat 3 orang (4,3 %), pada kelompok kontrol normal etnis Toraja terdapat 1 orang (1,43%), dan Non Toraja tidak ada (0.0%). Sebaran genotip Val/Met pada kelompok skizofrenia etnis Toraja sebanyak 21 orang (30 %), pada kelompok kontrol normal etnis toraja sebanyak 10 orang (14,28%) dan cukup tinggi pada kelompok kontrol normal etnis non Toraja sebanyak 26 (37,1%). Sebaran genotip Val/Val pada kelompok skizofrenia etnis Toraja sebanyak 46 orang (65,7%), pada kelompok kontrol normal etnis Toraja sebanyak 59 orang (84,29%) dan pada

kelompok kontrol normal etnis non Toraja sebanyak 44 orang (62,9%) .
 dari seluruh sampel ditemukan yang terbanyak adalah genotip Val/Val
 sebanyak 148 (70,5%), kemudian Genotip Val/Met sebanyak 58 (27,8%)
 dan paling rendah adalah genotip Met/Met sebanyak 4 orang (1,9%)

3. Perbandingan Genotip Diantara Kelompok Kontrol

Normal Etnis Non Toraja

**Tabel 3. Perbandingan genotip di antara kelompok kontrol
 normal etnis Non Toraja**

Genotip	Suku Makassar		Suku Bugis		Suku mamasa		Suku diluar Sulse		jumlah	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Met/Met	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Val/Met	8	29,63%	9	34,62%	6	75%	3	33,33%	26	37,1%
Val/Val	19	70,37%	17	65,38%	2	25%	6	66,67%	44	62,9%
	27	38,57%	26	37,14%	8	11,43%	9	12,86%	70	100%

Kelompok kontrol normal etnis non Toraja N = 70 orang , berasal
 dari suku Makassar 27 (38,57%), suku Bugis 26 (37,14%), Suku Mamasa
 8 (11,43%) dan Suku diluar Sulawesi Selatan 9 (12,86%).

Pada penelitian ini suku non Toraja hanya memiliki dua genotip
 pada polimorfisme COMT Val158Met yaitu Val/Val dan Val/met. Suku
 Makassar sebaran genotip Val/Val 70,37%, sedangkan genotip Val/Met
 29,63%, Suku bugis Sebaran genotip Val/Val 65,38% dan genotip Val/Met
 34,63%, suku Mamasa genotip Val/Val 25% dan genotip Val/Met 75%, dan

suku diluar Sulawesi Selatan Genotip Val/Val 66,67% dan genotip Val/ Met 75 %.

Tabel 4. Perbandingan genotip kelompok kontrol Normal etnis Toraja dengan Kelompok kontrol normal Etnis Non Toraja (N=140)

Genotip	Normal Etnis Toraja		Normal Etnis Non Toraja		Jumlah		Nilai p
	n	%	n	%	n	%	
Met/Met	1	1.4%	0	0.0%	1	0.7%	0.006
Val/Met	10	14,28%	26	37.1%	37	26.4%	
Val/Val	59	84.29%	44	62.9%	102	72.9%	
Jumlah	70	100.0%	70	100.0%	140	100.0%	

* Uji Chi Square

Genotip pada populasi normal etnis toraja dan populasi normal non etnis Toraja, berdasarkan uji chi square didapatkan nilai $p=0,006$ ($<0,05$) bermakna berbeda secara signifikan. Etnis Toraja memiliki semua genotip pada polimorfisme COMT Val158Met yaitu Val/Val, Val/Met, dan Met/Met sedangkan etnis nonToraja hanya memiliki dua genotip polimorfisme COMT Val158Met yaitu Val/Val dan Val/Met. Genotip Val/Val lebih tinggi pada populasi normal etnis Toraja 59 (84,29%) dibandingkan genotip Val/Val populasi normal non etnis Toraja 44 (62,9%), sedangkan genotip Val/Met populasi Etnis Toraja 10 (14,28%) lebih kecil dibandingkan genotip Val/Met populasi normal etnis non Toraja 37 (26,4%). Dan genotip Met/Met populasi etnis Toraja 1(1,4%) lebih tinggi dibandingak etnis non Toraja yang tidak mempunyai genotip Met/Met.

4. Perbandingan Genotip kelompok Skizofrenia Etnis Toraja dan kelompok kontrol normal Etnis Toraja

Tabel 5. Perbandingan genotip kelompok Skizofrenia etnis Toraja dengan Kelompok Normal Etnis Toraja (N=140)

Genotip	Skizofrenia Etnis Toraja		Normal Etnis Toraja		Jumlah		Nilai p
	n	%	n	%	n	%	
Met/Met	3	4.3%	1	1.4%	4	2.9%	0.039
Val/Met	21	30.0%	10	14.28%	32	22.9%	
Val/Val	46	65.7%	59	84.29%	104	74.3%	
Jumlah	70	100.0%	70	100.0%	140	100.0%	

* Uji Chi Square

Berdasarkan data kita dapat melihat sebaran genotip Met/Met 3 (4,3%) dan Val/Met 21 (30,0%) lebih tinggi pada populasi skizofrenia etnis Toraja dibandingkan dengan populasi normal etnis Toraja Met/Met 1 (1,4%) dan Val/Met 10 (14,28%). Hal ini berbeda dengan Genotip Val/Val populasi skizofrenia etnis Toraja sebanyak 46 (65,7%) yang lebih rendah dari populasi normal etnis Toraja sebanyak 59 (84,29%). Pada uji Chi Square dengan membandingkan genotip pada kelompok skizofrenia Etnis Toraja dengan kelompok kontrol normal etnis Toraja nilai P = 0,039 ($p < 0,05$) artinya terdapat perbedaan yang bermakna antara polimorfisme *Cathecol O-Methyltransferase* (COMT) Val 158 Met pada kelompok skizofrenia Etnis Toraja dengan kelompok sehat etnis Toraja.

Selain itu, ditemukan 3 genotip pada polimorfisme *Cathecol O-Methyltransferase* (COMT) Val 158 Met yaitu Val/Val, Val/Met dan Met/Met

pada masing-masing populasi Etnis Toraja baik yang menderita skizofrenia maupun yang normal.

5. Perbandingan PANSS menurut Genotip pada pasien Skizofrenia etnis Toraja

Dari 70 orang subyek penelitian Skizofrenia etnis Toraja mempunyai Sebaran genotip Val/Val sebanyak 46 orang (65,7 %). Val/Met sebanyak 21 orang (30,0%) dan Met/Met sebanyak 3 orang (4,3%)

Tabel 6. Perbandingan Nilai PANSS menurut Genotip Kelompok Skizofrenia

Genotip	Gejala Positif		Gejala Negatif		Psikopatologi Umum		Total	
	Median	Min - Maks	Median	Min - Maks	Median	Min - Maks	Median	Min - Maks
Met/Met	19	14 – 28	14	13 – 19	41	30 – 48	74	57 – 95
Val/Met	19	14 – 33	14	8 – 29	33	25 – 59	66	50 – 121
Val/Val	16	7 – 33	14	7 – 33	33	16 – 78	64	32 – 134
Nilai p	0,178		0,949		0,362		0,586	

Uji Kruskal Wallis

Tabel 7. Perbandingan Nilai PANSS menurut Genotip Kelompok**Skizofrenia**

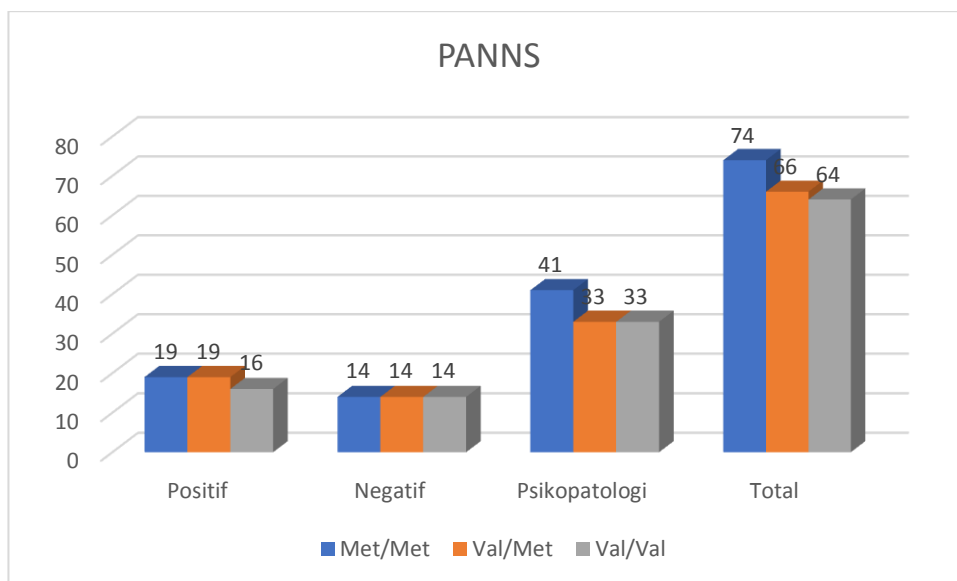
Genotip	Gejala Positif		Gejala Negatif		Psikopatologi Umum		Total	
	Median	Min - Maks	Median	Min - Maks	Median	Min - Maks	Median	Min - Maks
Met/Met	19	14 – 28	14	13 – 19	41	30 – 48	74	57 – 95
Val/Met	19	14 – 33	14	8 – 29	33	25 – 59	66	50 – 121
Nilai p	0.965		0.756		0.175		0.405	
Met/Met	19	14 – 28	14	13 – 19	41	30 – 48	74	57 – 95
Val/Val	16	7 – 33	14	7 – 33	33	16 – 78	64	32 – 134
Nilai p	0.358		0.818		0.175		0.359	
Val/Met	19	14 – 33	14	8 – 29	33	25 – 59	66	50 – 121
Val/Val	16	7 – 33	14	7 – 33	33	16 – 78	64	32 – 134
Nilai p	0.084		0.849		0.750		0.617	

Uji Mann Whitney

Berdasarkan Nilai PANSS (Gejala positif, gejala negatif, psikopatologi umum dan nilai total) masing – masing genotip pada subyek penelitian etnis Toraja menunjukkan bahwa polimorfisme COMT Val 158 Met, didapatkan gejala positif pada genotip Met/Met dan Val/Met mempunyai nilai median yang sama yaitu 19, sedangkan genotip Val/Val memiliki nilai Median 16, artinya alel met homozigot maupun met heterozigot mempunyai pengaruh terhadap gejala positif.

Berdasarkan uji statistik Kruskal Wallis maupun uji Mann Whitney nilai $P > 0,05$ yang berarti tidak ada perbedaan gejala positif diantara genotip polimorfisme COMT Val158Met pada kelompok skizofrenia. Pada gejala negatif ketiga genotip memiliki nilai median yang sama yaitu 14, dan berdasarkan uji Kruskal Wallis maupun uji Mann Whitney nilai $P > 0,05$ yang berarti tidak ada perbedaan gejala negatif diantara genotip

polimorfisme COMT Val158Met pada kelompok skizofrenia. Pada psikopatologi umum genotip Met/Met memiliki median 41 lebih tinggi dari genotip Val/Met dan Val/Val yang memiliki nilai median yang sama yaitu 33, teratapi uji Kruskal Wallis maupun uji Mann Whitney nilai $P > 0,05$ yang berarti tidak ada perbedaan psikopatologi umum diantara genotip polimorfisme COMT Val 158 Met pada kelompok skizofrenia .



Grafik 2. Nilai PANSS pada Genotip Pasien Skizofrenia Etnis Toraja

6. Stresor kejadian Skizofrenia pada Etnis Toraja

Pada kelompok Skizofrenia etnis Toraja terdapat stressor yang berbeda-beda. Berikut ini sebaran stressor pada kelompok skizofrenia etnis Toraja.

Tabel 8. Sebaran Stresor psikososial pada Kelompok Skizofrenia Etnis Toraja

Stressor	Met/Met		Val/Met		Val/Val		Jumlah	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ekonomi	0	0.0%	0	0.0%	5	100.0%	5	8,3%
Keluarga	2	8.7%	7	30.4%	14	60.9%	23	38,3%
Kesehatan	0	0.0%	0	0.0%	1	100.0%	1	1,7%
Pekerjaan	1	5.9%	7	41.2%	9	52.9%	17	28,3%
Pendidikan	0	0.0%	0	0.0%	2	100.0%	2	3,3%
Masalah dengan Lingkungan sosial	0	0.0%	5	41.7%	7	58.3%	12	20%
Tidak jelas	0	0,0 %	2	20,0%	8	80,0%	10	14,28%
Jumlah	3	4,3%	21	30,0%	46	65,7%	70	100.0%

* Uji Chi Square

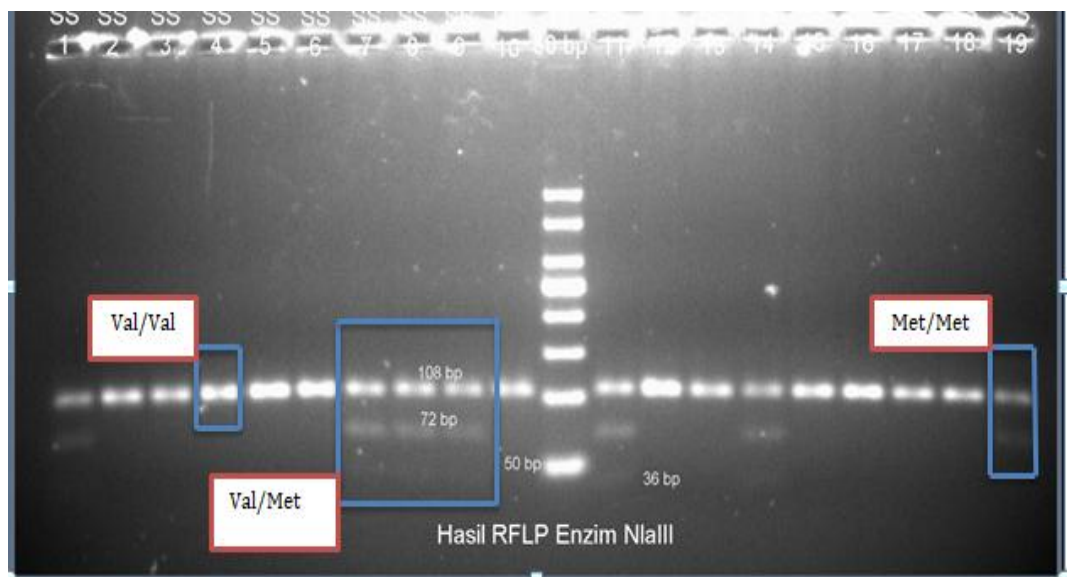
Stresor psikososial pada kelompok skizofrenia etnisToraja berupa masalah keluarga 23 (38,3%), pekerjaan 17 (28,3 %), Masalah dengan lingkungan sosial 12 (20%), masalah ekonomi 5 (8,3%), masalah pendidikan 2 (3,3%) dan masalah kesehatan 1 (1,7%). Sedangkan yang tidak ada ataupun tidak jelas stressor psikososial 10 (14,28%).

Tabel 9. Perbandingan Stresor psikososial pada kelompok skizofrenia Etnis Toraja dengan kelompok normal Etnis Toraja

Variabel			Kelompok		Jumlah	Nilai p
			Skizofrenia	Normal		
Stresor psikososial	Ya	n	60	6	66	0.000
		%	85.7%	8.6%	47.1%	
	Tidak	n	10	64	74	
		%	14.3%	91.4%	52.9%	
Jumlah		n	70	70	140	
		%	100.0%	100.0%	100.0%	

* Uji Chi Square

Diperoleh gambaran nilai statistik $p=0,000$ ($p<0,05$) , yang berarti terdapat perbedaan yang bermakna antara populasi kelompok skizofrenia etnis Toraja dengan kelompok populasi normal etnis Toraja, sehingga dapat dikatakan bahwa stressor berhubungan dengan kejadian skizofrenia pada Etnis Toraja.



Gambar 3. Hasil PCR RFLP Enzim *NlaIII* pada kelompok skizofrenia Etnis Toraja

Dari gambar PCR 108 dengan Hasil RFLP Enzim *NlaIII*

- 108 bp : (indicates a Homozigous genotype For the High Activity allele/ HH) genotip Val/Val

- 72 dan 36 bp : (indicative a Homozigous genotype For the low Activity allele / LL) genotip Met/Met
- 108,72 dan 36 bp : (heterozigous genotype / LH) ketahui bahwa genotip Val/Met.

5.2. Pembahasan

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara polimorfisme *Cathecol- O-Methyltransferase* (COMT) Val158Met dengan skizofrenia pada etnis Toraja. Persentase laki-laki pada kelompok Skizofrenia etnis Toraja signifikan lebih tinggi dibandingkan pada Kontrol etnis toraja dan kontrol non etnis Toraja , yaitu 64,3,0% dibandingkan 35,7% dan 38.6%. Sedangkan persentase perempuan lebih tinggi pada kelompok kontrol etnis Toraja dan kontrol non etnis Toraja dibandingkan pada kelompok sampel Skizofrenia etnis Toraja, yaitu 64,3% dan 61,4 % dibandingkan 35,7%. Jika dilihat dari tabel karakteristik dapat diketahui bahwa pasien skizofrenia laki-laki lebih banyak daripada pasien skizofrenia perempuan sesuai dengan penelitian yang disampaikan oleh Kaplan bahwa perempuan memiliki fungsi sosial yang baik dibandingkan dengan laki-laki, sehingga laki-laki cenderung lebih mudah mengalami skizofrenia. Pada umumnya, hasil terapi pasien skizofrenia perempuan adalah lebih baik daripada hasil terapi pasien skizofrenia laki-laki (Kaplan *et al*, 2001).

Berdasarkan karakteristik subyek penelitian berdasarkan umur memperlihatkan bahwa mean SD kelompok sampel skizofrenia etnis Toraja yaitu 34,50 (6,71) memiliki nilai lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol sehat etnis Toraja yaitu 32,34 (4,41) dan kelompok kontrol sehat etnis non Toraja 24,16 (7,21). Gejala skizofrenia biasanya muncul pada usia remaja akhir dan dewasa muda. Awitan pada laki-laki biasanya antara 15-35 tahun dan pada perempuan antara 25-35 tahun (Amir, 2010). Hasil penelitian ini sesuai dengan teori yang disampaikan oleh Kaplan, bahwa 90 persen pasien dalam pengobatan skizofrenia adalah antara usia 15-55 tahun (Kaplan *et al*,2010).

Polimorfisme *Cathecol O-Methyltransferase* (COMT) Val158Met pada kelompok skizofrenia etnis Toraja, normal etnis Toraja dan normal non Etnis Toraja tetap mengalami kesetimbangan sesuai dengan hitung frekuensi genotip dengan rumus kesetimbangan Hardy-Weinberg

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

Keterangan ;

P^2 = frekuensi alel homozigot dominan

$2pq$ = frekuensi alel heterozigot (aA,Bb)

q^2 = frekuensi alel homozigot resesif (aa.bb.cc)

Polimorfisme *Cathecol O-Methyltransferase* (COMT) Val158Met pada kelompok skizofrenia etnis Toraja genotip Val/Val 46 (65,7%), Val/Met 21 (30,0%), Met/Met 3 (4,3%) jika dihitung berdasarkan hukum Hardy-Weinberg terjadi kesetimbangan yaitu $0,657+0,3+0,043 = 1$

Polimorfisme *Cathecol O-Methyltransferase* (COMT) Val158Met pada kelompok normal etnis Toraja genotip Val/Val 59(84,29%), Val/Met 10(14,2%), Met/Met 1 (1,43%), jika dihitung berdasarkan hukum Hardy-Weinberg terjadi kesetimbangan yaitu $0,8429 + 0,1428 + 0,0143 = 1$

Polimorfisme *Cathecol O-Methyltransferase* (COMT) Val158Met pada kelompok normal etnis non Toraja genotip Val/Val 44 (62,9%), Val/Met 26 (37,1%), Met/Met 0 (0%), jika dihitung berdasarkan hukum Hardy- Weinberg terjadi kesetimbangan yaitu $0,629 + 0,371 + 0,0 = 1$

Kesetimbangan ini menyatakan bahwa alel dan frekuensi genotip dalam suatu populasi akan tetap konstan dari generasi kegenerasi tanpa adanya pengaruh evolusi, tetapi dalam kehidupan, syarat-syarat tersebut tidak mungkin terpenuhi sehingga evolusi dapat terjadi. (crow jf,1999).

Gambaran polimorfisme *Cathecol O-Methyltransferase* (COMT) Val158Met pada kelompok normal etnis non Toraja, khususnya etnis Makassar diperoleh gambaran genotip Val/Val 70,37%, dan genotip Val/Met 29,63%. Pada Etnis Bugis genotip Val/Val 65,38 % dan genotip Val/Met 34,62%. Pada Etnis mandar genotip Val/Val 25% dan Val/Met 75%, sedangkan pada etnis diluar Sulawesi selatan genotip Val/Val 66,67% dan genotip Val/Met 33,32%. Populasi normal etnis Makassar, Bugis dan etnis diluar Sulawesi selatan memiliki persentase genotip Val/Val yang lebih tinggi dibandingkan genotip Val/Met, kecuali etnis Mandar yang memiliki persentase genotip Val/ Met 75%, lebih tinggi dari genotip Val/Val 25%. Secara umum Gambaran polimorfisme *Cathecol O-Methyltransferase*

(COMT) Val158Met pada kelompok normal etnis non Toraja, diperoleh genotip Val/ Val 66,9% ,dan genotip Val/Met 37,1 %.

Pada penelitian ini, diperoleh gambaran polimorfisme *Catechol O-Methyltransferase* (COMT) Val158Met pada kelompok normal etnis non Toraja secara umum diperoleh genotip Val/ Val 66,9% ,dan genotip Val/Met 37,1 %. Sedangkan gambaran polimorfisme *Catechol O-Methyltransferase* (COMT) Val158Met pada kelompok normal etnis Toraja diperoleh genotip Val/Val 84,29%, genotip Val/Met 14,28% dan genotip Met/Met 1,43%. Disini terlihat gambaran persentase genotip Val/Val dan genotip Met/Met pada kelompok normal etnis Toraja lebih tinggi, sedangkan genotip Val/Met lebih rendah dari kelompok normal etnis non Toraja hal ini dapat di pengaruhi oleh keunikan dari budaya yang menjadi beban moral, dan secara tidak langsung merupakan stressor yang berkelanjutan dari generasi kegenerasi. Sehingga untuk dapat melanjutkan kehidupan dan tetap melaksanakan kebiasaan- kebiasaan adat, maka kelompok populasi normal etnis Toraja akan memilih genotip-genotip yang mempunyai ketahanan terhadap stres yang tinggi. Keberadaan masyarakat Toraja yang sudah ada sejak 3000-1.500 SM, dengan lingkungan dan budaya yang sangat melekat dalam masyarakatnya membuat populasinya melakukan adaptasi. Dasar dasar adaptasi berkembang dari pemahaman yang bersifat evolusionari yang senantiasa melihat manusia selalu berusaha menyesuaikan diri dan lingkungannya alam sekitarnya, baik secara biologis/genetik maupun secara budaya.

Proses adaptasi dalam evolusi melibatkan seleksi genetik dan varian budaya yang dianggap sebagai jalan terbaik untuk menyelesaikan permasalahan lingkungan. Adaptasi adalah suatu proses yang dinamik karena baik organisme maupun lingkungan sendiri adalah konstan kemudian menyebabkan suatu evolusi genetik (Hardestry, 45-46).

Pada Polimorfisme Cathecol O-Methyltransferase (COMT) Val158 Met menghasilkan 3 genotip yaitu Val/Val, Val/Met dan Met/Met. Berdasarkan beberapa penelitian yang dilakukan oleh Collip D dkk, Walder DJ dkk dan Van Winkel R dkk pada manusia dilaporkan bahwa alel val homozigot lebih tahan terhadap stress dibandingkan dengan bentuk alel met . (collip et al, 2011;17: 612-619, walder DJ, et al, 2010; 20:166-170, van winkel et al,2008; 147B:10-17). Sehingga etnis Toraja kemudian mengalami adaptasi berupa evolusi genetik dengan membuat kesetimbangan baru untuk meningkatkan ketahanannya terhadap stress. Dimana pada mulanya memiliki kesetimbangan yang mirip dengan populasi etnis non toraja dengan gambaran genotip val/val sekitar 62,9 persen tetapi agar dapat beradaptasi dengan lingkungan dan budayanya, sehingga populasi normal Toraja meningkatkan ketahanan terhadap stress dengan meningkatkan persentase genotip Val/Val menjadi 84,29 persen, sehingga populasi normal etnis Toraja mempunyai kesetimbangan baru mengikuti hukum hardy-Weinberg kesetimbangan baru pada populasi normal etnis Toraja tersebut yaitu persentasi genotip Val/Val 84,29%, genotip Val/Met 14,28% dan genotip Met/Met 1,43%. Kesetimbangan ini terjadi karena populasi

yang beradaptasi dengan lingkungannya, bukan hanya melalui budaya, tetapi juga melalui adaptasi genotip. Hal ini sesuai dengan teori Futuyima, D.J yang menyatakan bahwa perbedaan frekuensi alel dan genotip ini sesuai dengan teori evolusi yang menyatakan apabila dua populasi yang berbeda beradaptasi pada lingkungan yang berbeda, maka masing-masing populasi akan mengakumulasi perbedaan-perbedaan yang terjadi dalam kumpulan gen (perbedaan frekuensi alel dan genotip). (Futuyma, D. J., 2005)

Pada saat populasi etnis Toraja mengalami penyimpangan dari kesetimbangan normal etnis Toraja maka akan cenderung mengalami skizofrenia. Gambaran yang diperoleh dari polimorfisme COMT Val158Met pada populasi skizofrenia etnis Toraja adalah persentasi genotip Val/Val 65,7%, genotip Val/Met 30%, dan genotip Met/Met 4,3%. Berdasarkan uji statistik chi square pada populasi normal etnis Toraja dengan populasi skizofrenia etnis Toraja ditemukan nilai $p=0,039$ ($< 0,05$) yang bermakna sebaran genotip polimorfisme COMT Val158Met pada kedua populasi ini berbeda secara signifikan terutama pada persentasi genotip Val/Val mengalami penurunan padahal genotip Val/Val diketahui merupakan genotip yang memiliki ketahanan yang tinggi terhadap stres. Populasi normal etnis Toraja memiliki persentasi genotip Val/Val 84,29%, sedangkan persentasi genotip Val/Val pada populasi skizofrenia etnis Toraja mengalami mutasi atau penyimpangan lebih rendah dari normalnya, sehingga cenderung tidak kuat menghadapi stressor dan mudah mengalami skizofrenia .

Hal ini menunjukkan bahwa terdapat Hubungan antara polimorfisme *Catechol-O-Methyltransferase* (COMT) Val158Met dengan kejadian Skizofrenia pada etnis Toraja. Hal ini sesuai dengan beberapa penelitian seperti penelitian yang dilakukan oleh Gonzalez, T, dkk, pada 2016 yang melakukan *systematic review* dan meta-analisis pada 32.816 orang populasi Caucasia dan menemukan hubungan antara polimorfisme COMT Val 108/158Met dengan skizofrenia. (Gonzalez, T, *et al*,2016). Demikian juga penelitian 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. Demikian juga peneltian Gwenny ichsan prabowo dkk,2018 juga mendeteksi adanya polimorfisme COMT Val 158 Met dengan skizofrenia kronik pada etnis Jawa. (Gwenny IchsanP,2018).

Dari penelitian polimorfisme *Catechol-O-Methyltransferase* (COMT) Val158Met pada penderita etnis Toraja ditemukan 3 genotip yaitu Val/Val, Val/Met dan Met/Met, sama dengan temuan genotip di beberapa Negara Asia seperti jepang, cina, Malaysia. Penemuan ketiga jenis genotip ini sama dengan 3 variasi genotip yang ditemukan pada penelitian polimorfisme COMT Val158Met yang dilakukan oleh Thelma Beatric Gonzalez dkk pada tahun 2016, melakukan *systematic review* dan meta-analisis pada 32.816 orang populasi Caucasia. (T.B Ganzalez-Castri *et al*, 2016) Demikian juga peneltian yang dilakukan oleh S Al-asmery, dkk tahun 2014 pada populasi Saudi menemukan variasi 3 alel yaitu Val/Val,

Val/Met dan Met/Met. (S Al-asmery *et al*, 2014). Hal ini berbeda dengan penelitian Gwenny Ichsan Prabowo,dkk mengenai polimorfisme COMT Val158Met pada pasien skizofrenia kronik etnis Jawa yang hanya menemukan 2 genotip yaitu Val/Val dan Met/Met. Perbedaan genetik populasi Toraja dan jawa kemungkinan di sebabkan karena perbedaan asal usul nenek moyang kedua etnis ini, dimana etnis Toraja berasal dari Proto Melayu (Melayu tua) yang masuk ke Indonesia sekitar 3.000- 1.500 SM sedangkan suku Jawa berasal dari neutro Melayu (Melayu muda) yang masuk ke Indonesia sekitar 1.500-500 SM. (Hendrayana. 2009).

Hal ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Carlos Tovilla-Zarate dkk, pada tahun 2013 menyimpulkan tidak terdapat hubungan antara polimorfisme COMT Val108/158Met dan skizofrenia atau simptomatology 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). Demikian juga penelitian yang dilakukan oleh Justo Diez-martin dkk tahun 2007 pada populasi spanyol, berdasarkan uji statistik, menemukan tidak terdapat perbedaan yang signifikan frekuensi alel pada polimorfisme COMT Val158Met antara sampel skizofrenia dan kontrol.(Justo Diez-martin, *et al*, 2007). Penelitian oleh Ching-Lee Wan dkk tahun 2011 pada 3 suku besar di Malaysia tidak menemukan perbedaan alel yang bermakna atau hubungan antara skizofrenia dengan polimorfisme gen COMT Val158Met. (Ching-Lee Wan *et al*, 2011).

Gambaran nilai median gejala positif berdasarkan PANNS pada kelompok skizofrenia etnis Toraja didapatkan genotip Met/Met bernilai median 19 sama dengan genotip Val/Met yang memiliki nilai median 19 lebih tinggi dibandingkan dengan genotip Val/Val yang memiliki nilai median 16, demikian juga dengan gambaran nilai median psikopatologi umum berdasarkan PANSS pada kelompok skizofrenia etnis Toraja genotip Met/Met bernilai 41 lebih tinggi dibandingkan genotip Val/Met dan Met/Met yang memiliki nilai median 33 , hal ini sesuai dengan penelitian Goldman dkk, dan Montag dkk yang menyatakan alel met pada polimorfisme COMT Val158Met berhubungan dengan ketidakstabilan emosi, hipotesis warrior-worrier, kecemasan dan traits (Goldman et al., 2005, Montag et al., 2008). Walaupun secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara nilai PANSS pada polimorfisme COMT Val 158 Met pada pasien skizofrenia Etnis Toraja,

Pada penelitian ini diperoleh gambaran stressor psikososial pada kelompok skizofrenia etnisToraja berupa masalah keluarga 23 (38,3%), pekerjaan 17 (28,3 %), Masalah dengan lingkungan sosial 12 (20%), masalah ekonomi 5 (8,3%), masalah pendidikan 2 (3,3%) dan masalah kesehatan 1 (1,7%). Demikian juga di peroleh hubungan antara stressor dengan kejadian skizofrenia. Dari penelitian ini diperoleh bahwa kejadian skizofrenia pada etnis Toraja, selain berhubungan dengan polimorfisme Cathecol-O-Methyltransferase (COMT) Val158Met juga diperberat dengan adanya stressor psikososial. Hal ini sejalan dengan penelitian yang

dilakukan oleh Arman Marwing , 2011 yang menemukan bahwa dampak stress yang langsung dirasakan oleh seorang subjek yang memiliki latar belakang yang rentan atau ketiadaan sumber, seperti halnya tidak adanya atau minimnya penghasilan dan aset produktif, serta pendidikan yang rendah akan cenderung menderita stress yang lebih berat (A. Narwing, 2011) sehingga memiliki potensi untuk menderita suatu gangguan jiwa dalam hal ini skizofrenia. Semakin besar atau semakin banyak stresor maka semakin besar kemungkinan menderita skizofrenia, hal ini sesuai dengan teori yang menjelaskan bahwa stres dapat menyebabkan terjadinya peningkatan sekresi neurotransmitter glutamat (senyawa prekursor GABA) sistem limbik sehingga menyebabkan terjadinya ketidakseimbangan neurotransmitter. Ketidakseimbangan neurotransmitter glutamat itu sendiri dapat mencetuskan terjadinya skizofrenia (Yulianty *et al*, 2017).

Hasil penelitian ini berbeda dengan beberapa penelitian lain. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh perbedaan etnis, geografis, terdapatnya polimorfisme pada rantai lain dari *Cathecol-O- Methytransferase* (COMT) atau peran dari gen lain yang juga turut berperan dalam menyebabkan skizofrenia, dimana penelitian ini hanya mengkhususkan pada polimorfisme *Cathecol-O- Methytransferase* (COMT) Val158Met.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. KESIMPULAN

1. Polimorfisme *Catechol-O-Methyltransferase* (COMT) Val158Met pada etnis Toraja yang terdiri tiga genotip yaitu genotip Val/Val, genotip Val/Met dan genotip Met/Met
2. Pada kelompok skizofrenia etnis Toraja, kelompok Toraja normal, dan kelompok non Toraja Norma, Polimorfisme *Catechol-O-Methyltransferase* (COMT) Val158Met paling banyak ditemukan genotip Val/Val
3. Terdapat Hubungan antara polimorfisme *Catechol-O-Methyltransferase* (COMT) Val158Met dengan skizofrenia pada etnis Toraja.
4. Ditemukan genotip Val/Val yang lebih tinggi pada populasi normal Toraja dari populasi normal non Toraja.
5. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada nilai PANNS diantara genotip pasien skizofrenia etnis Toraja yang mengalami polimorfisme *Catechol-O-Methyltransferase* (COMT) Val158Met.
6. Terdapat hubungan antara stressor psikososial dengan kejadian skizofrenia pada etnis Toraja.

6.2. KETERBATASAN PENELITIAN

1. Jumlah sampel penelitian yang kurang banyak, sehingga penelitian kurang akurat.
2. Kurangnya data yang diperoleh mengenai stressor penyebab gangguan jiwa berat padaa pasien

6.3. SARAN

1. Diperlukan sampel dan kontrol yang lebih banyak lagi untuk mendapatkan keakuratan penelitian dan hasil yang lebih baik.
2. Perlu dilakukan Penelitian polimorfisme gen COMT rantai lain maupun penelitian gen lain misalnya polimorfisme gen DRD2/ANKK1, BDNF, ANK3, CACNA1C, DRD2, DPP10 dan GSK3B, untuk menilai adanya interaksi antar gen pada kejadian skizofrenia pada etnis Toraja.
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai hubungan skizofrenia dengan faktor lain diluar faktor genetik seperti stressor psikososial.

DAFTAR PUSTAKA

Adams, Kathleen M. (Spring 1995). "Making-Up the Toraja? The Appropriateness of Tourism, Anthropology, and Museums for Politics in Upland Sulawesi Indonesia". *Ethnology*. **34** (2):143. Doi: 10.2307/3774103. ISSN 0014-1828. Diakses tanggal 2007-05-18.

Altıntaş Nuray, ŞENGÖZ Seçil, KARAMİL Selda. 2019. *Investigation of Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val158Met Polymorphism in Chronic Schizophrenia Diagnosed Individuals in Manisa. Journal of Applied Biological Sciences*. E-ISSN: 2146-0108 13 (3): 128-132, 2019

Altıntoprak AE, Kayahan B, Tezcanli B, Kosova B, Coskunol H, 2012. *Catechol-O-Methyltransferase Val108/158Met Gene And Alcoholism In Turkish Subjects. J Med Sci*. 42(2):289- 297.

Amir, N. 2010. Buku Ajar Psikiatri. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta. 170-195

Arfin Misbahul, Al-Asmari Abdulrahman Khazim, Tariq Muhammad. 2014. *Genetic Association Of Catechol-O-Methyltransferase Val(158) Met Polymorphism In Saudi Schizophrenia Patients. Article In Genetics And Molecular Research: GMR Genetics and Molecular Research* 13 (2): 3079-3088

Arman Marwing, 2011. Problem Psikologis dan strategi *Coping* Pelaku Upacara kematian *Rambu Solo'* di Toraja (Studi Fenomenologi pada *tana'bulaan*). *Psikoislamika, Jurnal Psikologi Islam (JPI)* Copyrigth@ 2011 Lembaga Penelitian Pengembangan Psikologi dan Keislaman (LP3K). Vol 8 No.2, Januari 2011 : 209-230

Avramopoulos Dimitrios. 2018. *Recent Advances in the Genetics of Schizophrenia. Mol Neuropsychiatry Published online: May 30, 2018;4:35–51*

Axelrod J (August 1957). "O-Methylation of Epinephrine and Other Catechols *in vitro* and *in vivo*". *Science*. 126 (3270): 400–1. doi:10.1126/science.126.3270.400. PMID 13467217

Bhakta SG, Zhang JP, Malhotra AK, 2012. The COMT *Met158 Allele And Violence In Schizophrenia: A Metaanalysis*. *Schizophrenia Research*. 140: 192-197.

Bhattacharya, K. 2015. *Cognitive Function in Schizophrenia : A Review. Journal of Psychiatry*. 18: 187.

Bilder RM, Volavka J, et al. 2006. *Prenatal Infection As A Risk Factor For Schizophrenia. Schizophr Bull*, 200-2.

Brodal P (2016). "Chapter 5: Neurotransmitters and their receptors". *The Central Nervous System. Oxford University Press*. p. 75. ISBN 978-0-19-022896-5.

Bruder GE, Keilp JG, Xu H, Shikhman M, Schori E, Gorman JM, Gilliam TC. 2005. "Catechol-O-methyltransferase (COMT) genotypes and working memory: associations with differing cognitive operations". *Biological Psychiatry*. 58 (11): 901–7. doi:10.1016/j.biopsych.2005.05.010. PMID 16043133.

Camacho Hanlet ,et al. 2011 . *Association Analysis Of COMT Polymorphisms And Schizophrenia In A Cuban Family Sample. Preliminary Results . Biotecnología Aplicada* 2011;28:91-95.

Caspi A, Moffitt TE, et al. 2005. "Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the

catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction". Biological Psychiatry. 57 (10): 1117–27. doi:10.1016/j.biopsych.2005.01.026. PMID 15866551.

Chen J, Calhoun VD, Pearlson GD, Ehrlich S, Turner JA, et al. (2012) *Multifaceted genomic risk for brain function in schizophrenia. NeuroImage 61:866–875.*

Chen J, Lipska BK, Halim N, Ma QD, Matsumoto M, Melhem S, Kolachana BS, Hyde TM, Herman MM, Apud J, Egan MF, Kleinman JE, Weinberger DR .2004. *"Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain". American Journal of Human Genetics. 75 (5): 807–21. doi:10.1086/425589. PMC 1182110. PMID 15457404.*

Chen, C. H., Y. R. Lee. 1997. *"Association Study Of Nlail And Mspi Genetic Polymorphisms Of Catechol-O-Methyltransferase Gene And Susceptibility To Schizophrenia." Biol Psychiatry 41(9): 985-99*

Ching-Lee Wan, Zahurin Mohamed, *Association Of The Fungsional Polymorphism In The Cathecol-O-Methyltransferase Gene With Schizophrenia In The Three Etthnic Groups Of The Malaysian Population. Psychiatry Research: ScienceDirect Volume 189,30 Agustus 2011, Hal 67-71*

Collip D, van Winkel R, Peerbooms O, Lataster T, Thewissen V, et al.(2011) *COMT Val158Met-stress interaction in psychosis: role of background psychosis risk. CNS neuroscience & therapeutics 17 : 612-619.*

Compton Michael T, Elaine F. Walker. 2009. *Physical Manifestations of Neurodevelopmental Disruption: Are Minor Physical Anomalies Part of the*

Syndrome of Schizophrenia? Schizophrenia Bulletin vol. 35 no. 2 pp. 425–436, 2009 .

Crow, Jf .1999. “ *Hardy, Weinberg and language impediments*. *Genetics*. 152 (3): 821-5. ISSN 0016-6731

Craddock N , MJ Owen and MC O'Donovan. 2006. *The Catechol-O-Methyl Transferase (COMT) Gene As A Candidate For Psychiatric Phenotypes: Evidence And Lessons*. *Molecular Psychiatry* 2006 11, 446–458

Diamond A, Briand L, Fossella J, Gehlbach L. 2004. "Genetic and neurochemical modulation of prefrontal cognitive functions in children". *The American Journal of Psychiatry*. 161 (1): 125–32. doi:10.1176/appi.ajp.161.1.125. PMID 14702260.

Diaz-Asper CM, Weinberger DR, Goldberg TE. 2006. "Catechol-O-methyltransferase polymorphisms and some implications for cognitive therapeutics". *NeuroRx*. 3 (1): 97–105. doi:10.1016/j.nurx.2005.12.010. PMC 3593358. PMID 16490416.

Diaz-Asper Catherine M., et al,2008. *Genetic Variation in COMT: Effects on Working Memory in Schizophrenic Patients, Their Siblings, & Healthy Controls*. *Biol Psychiatry*. 2008 January 1; 63(1): 72–79. doi:10.1016/j.biopsych.2007.03.031.

Egan F. Michael et al. 2001. *Effect of COMT Val 158 Met Genotype on Frontal Lobe Function and Risk for Schizophrenia*. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1113458. 5 juni 2001. Vol.98 no.2/6917-6922.

Enoch, M.-A., Waheed, J.F., Harris, C.R., Albaugh, B., Goldman, D., 2009. *COMT Val158Met and cognition: main effects and interaction with educational attainment*. *Genes Brain Behav*. 8, 36–42. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2008.00441>.

Fan JB, Zhang CS, Gu NF, Li XW, Sun WW, Wang HY, Feng GY, St Clair D, He L. 2005. "Catechol-O-methyltransferase gene Val/Met functional polymorphism and risk of schizophrenia: a large-scale association study plus meta-analysis". *Biological Psychiatry*. 57(2):13944. Doi:10.1016/j.biopsych.2004.10.018. PMID 15652872.

Frankle, W.G., Lerma, J., Laruelle, M., 2003. *The Synaptic Hypothesis Of Schizophrenia*. *Neuron*, 39, 205–216

Futuyma, D.J., 2005, *Evolution*, Sinauer Associates, Inc. Publisher Sunderland, massachussetts USA

Gejman PV, AR Sanders, J Duan. 2010 .*The Role of Genetics in the Etiology of Schizophrenia*. *Psychiatr Clin North Am*. 2010 March ; 33(1): 35–66. doi:10.1016/j.psc.2009.12.003

Glatt SJ, Faraone SV, Tsuang MT. 2003. "Association between a functional catechol O-methyltransferase gene polymorphism and schizophrenia: meta-analysis of case-control and family-based studies". *The American Journal of Psychiatry*. 160 (3): 469–76. doi:10.1176/appi.ajp.160.3.469. PMID 12611827.

Goetz CG. 1998. "Influence of COMT inhibition on levodopa pharmacology and therapy". *Neurology*. 50 (5 Suppl 5): S26–30. doi:10.1212/WNL.50.5_Suppl_5.S26. PMID 9591519.

Gupta S, Kulhara P., 2010, *What Is Schizophrenia: A Neurodevelopmental Or Neurodegenerative Disorder Or A Combination Of Both? A Critical Analysis.*, *Indian J Psychiatry*.52(1):21-7.

Gonzalez-Castro Thelma Beatriz, Yazmin Herná ndez-Dí az, Isela Esther Jua rez-Rojop, Mari a Lilia Lo ppez-Narva e, Carlos Alfonso Tovilla-Za rate, Ana Fresan. 2016. *The Role of a Catechol-O-Methyltransferase (COMT)*

Val158Met Genetic Polymorphism in Schizophrenia: A Systematic Review and Updated Metaanalysis on 32,816 Subjects. Article in NeuroMolecular Medicine . Maret 2016 .18:216–231

Grossman MH, Emanuel BS, Budarf ML . 1992. "Chromosomal mapping of the human catechol-O-methyltransferase gene to 22q11.1----q11.2". *Genomics*. 12 (4): 822–5. doi:10.1016/0888-7543(92)90316-K. PMID 1572656.

Handoko HY, Nyholt DR, Hayward NK, Nertney DA, Hannah DE, *et al.* (2005) *Separate and interacting effects within the catechol-O-methyltransferase (COMT) are associated with schizophrenia. Mol Psychiatry* 10 (6): 589–597.

Hardestry. 1977. Ekonesia dalam *A Journal of Indonesia human ecology*. Vol.I.No.1, hal 45-46. Jakarta. Program studi Antropologi. Program Pasca Sarjana Universitas Indonesia

Harrison, P.J. 1999. *The Neuropathology Of Schizophrenia. A Critical Review Of The Data And Their Interpretation. Brain*, 122:593-624.

Hendrayana. 2009. Sejarah 1 : Sekolah Menengah Atas dan Madrasah Aliyah Jilid 1 Kelas X. Pusat Perbukuan, Departemen Pendidikan Nasional, Jakarta, p. 202.

Heinz, A., Romero, B., Gallinat, J., Juckel, G., Weinberger, D.R., 2003. *Molecular Brain Imaging And The Neurobiology And Genetics Of Schizophrenia. Pharmacopsychiatry* 36, S152– S157.

Henriksen Mads G., Julie Nordgaard, Lennart B. Jansso. 2017. *Genetics of Schizophrenia: Overview of Methods, Findings and Limitations. Frontiers in Human Neuroscience | www.frontiersin.org* 1 June 2017 | Volume 11 | Article 322; 1-9

Hollan, Douglas (1995). "To the Afterworld and Back: Mourning and Dreams of the Dead among the Toraja". *Ethos*. **23** (4): 424–436. doi:10.1525/eth.1995.23.4.02a00030. Diakses tanggal 2007-05-18.

Howes Oliver D., Colm McDonald, Mary Cannon, Louise Arseneault, Jane Boydell , and Robin M. Murray.2004. *Pathways To Schizophrenia: The Impact Of Environmental Factors. International Journal of Neuropsychopharmacology* (2004), 7 (Supplement 1), S7–S13. Copyright 2004 CINP . DOI: 10.1017/S1461145704004122

Huttunen,M.Q. 1989. *The Maternal stress duringpregnancy and the bahavior of the offspring. In S. Doxiadis (Ed.), Early influences shaping the individual (pp.175-182). New York: Plenum Press.*

Ina Giegling, et al. 2017. *Genetics of schizophrenia: A consensus paper of the WFSBP Task Force on Genetics. The World Journal Of Biological Psychiatry*, 2017:1-14

Jane C. Wellenkamp (1988). "Notions of Grief and Catharsis among the Toraja". *American Ethnologist*. **15** (3) : 486 - 500. doi:10.1525/ae.1988.15.3.02a00050

Kang Ho Jin, et al. .2017. *No Association Between Functional Polymorphisms in COMT and MTHFR and Schizophrenia Risk in Korean Population. Epidemiology and Health*. Volume: 32, Article ID: e2010011, 1-7

Kaplan, H., Sadock, B., Grebb , J. 2010. *Sinopsis Psikiatri*. Binarupa Aksara. 699-743.

Karam Cs, Ballon Js, Bivens Nm, *Freyberg Z, Girgis Rr, Lizardi-Ortiz Je, Markx S, Lieberman Ja, Javitch Ja*, 2010. *Signaling Pathways In Schizophrenia: Emerging Targets And Therapeutic. Pharmacological Sciences*.30:381-90.

Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)*. *Psychiatric University Hospital Zurich Division of Clinical Psychiatry*; 2007

Kempton MJ, Haldane M, Jogia J, Christodoulou T, Powell J, Collier D, Williams SC, Frangou S. 2009. "The effects of gender and COMT Val158Met polymorphism on fearful facial affect recognition: a fMRI study". *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 12 (3) : 371 – 81. Doi : 10. 1017/S1461145708009395. PMID 18796186.

Kruyt, A.C. (1938). *De West-Toradjas op Midden-Celebes* . Amsterdam: Noord-Hollandsche Uitgevers-Maatschappij.

Lajin Bassam, Amal Alachkar. *Detection of catechol-O-methyltransferase (COMT) Val158Met Polymorphism by a New Optimized PCR-RFLP Method*. *American Journal of Biomedical Sciences* Am. J. Biomed. Sci. 2011, 3(3), 170-175; doi: 10.5099/aj110300170

Lajin B, Alachar A., 2011. *No association between Val158Met of the COMT gene and susceptibility to schizophrenia in the Syrian population*. *North American Journal of Medical Sciences*. 3 (4): 176-178.

Lang, U.L., Puls, I., Muller, D.J., Strutz-Seebohn, N.M Gallinat, J., 2007, *Molecular Mechanism Of Schizophrenia, Cellular Physiology And Biochemistry*, 20: 687-702

Lelli-Chiesa G, Kempton MJ, Jogia J, Tatarelli R, Girardi P, Powell J, Collier DA, Frangou S . 2011. "The impact of the Val158Met catechol-O-methyltransferase genotype on neural correlates of sad facial affect processing in patients with bipolar disorder and their relatives" (PDF). *Psychological Medicine*. 41 (4): 779–88. doi:10.1017/S0033291710001431. PMID 20667170.

Lewis, D.A., Lieberman, J.A., 2000. *Catching Up On Schizophrenia: Natural History And Neurobiology*. *Neuron*, 28, 325–334.

Liao Y, Lin SH, Liu CM, Hsieh MH, Hwang TJ, Liu SK, Guo SC, Hwu HG, Chen WJ, 2009. *Genetic Variants In COMT And Neurocognitive Impairment In Families Of Patients With Schizophrenia*. *Genes, Brain And Behaviour*. 8: 228-237.

Li T, Sham PC, Vallada H, Xie T, Tang X, Murray RM, Liu X, Collier DA, 1996. *Preferential Transmission Of The High Activity Allele Of COMT In Schizophrenia*. *Psychiatr Genet*. 6:131–133

Li Wen Jun , et al. 2012. *Association Of Catechol-O-Methyltransferase Gene Polymorphisms With Schizophrenia And Negative Symptoms In A Chinese Population*. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2012 June ; 0(4): 370–375. doi:10.1002/ajmg.b.32038.

Lodhi Rohit J. 2017 . *Investigation Of The COMT Val158Met Variant Association With Age Of Onset Of Psychosis, Adjusting For Cannabis Use*. The Authors. *Brain and Behavior* published by Wiley Periodicals, Inc. 12 September 2017 ; 1-7

Lotta, T., J.& Vidgren, 1995. *Kinetics of Human Soluble and Membrane-Bound Catechol OMethyltransferase: A Revised Mechanism and Description of The Thermolabile Variant of The Enzyme*. *Biochemistry* 34(13): 4202-4210.

Mannisto, P.T., Kaakkola, S., 1999. *Cathecol-O-methyltransferase (COMT): Biochemistry, Molecular Biology, Pharmacology, and Clinical Efficacy Of New Selective COMT Inhibitors*. *Pharmacol. Rev.* Volume 51 no 4, 593–628.

Maramis WF. 1998. *Catatan Ilmu Kedokteran Jiwa*. Airlangga University Press.Surabaya.

Marina Sagud, Lucija Tudor, Suzana Uzun, Matea Nikolac Perkovic, Maja Zivkovic, Marcela Konjevod, Oliver Kozumplik, Bjanka Vuksan Cusa, Dubravka Svob Strac, Iva Rados, Ninoslav. 2018. *Haplotypic and Genotypic Association of Catechol-O-Methyltransferase rs4680 and rs4818 Polymorphisms and Treatment Resistance in Schizophrenia. Frontiers in Pharmacology July 2018 | Volume 9 | Article 705. published: 03 July 2018; 1-14*

M. Chakos, M Cooper TB, Lieberman JA. 2002. *Neurocognitive Correlates Of The COMT Val158Met Polymorphism In Chronic Schizophrenia. Biol Psychiatry.2002; 52: 701-707.*

Michaelovsky Elena, et al. 2008) *Association Between A Common Haplotype In The COMT Gene Region And Psychiatric Disorders In Individuals With 22q11.2DS. International Journal of Neuropsychopharmacology (2008), 11, 351–363. Copyright f 2007 CINP doi:10.1017/S1461145707008085*

Minassian Arpi, Jared W.Young, Mark. A. Geyer, John R.Kelsoe, Eilliam Perry. 2017. *The COMT Val 158 Met Polimorphism and Exploratory Behavior In Bipolar Mania. Department of Psychiatry University of California San Diego , CA, USA. Mol Neuropsychiatry .2017 , 3 : 151-156.*

Montag C, Jurkiewicz M, Reuter M. 2012. *"The role of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene in personality and related psychopathological disorders". CNS & Neurological Disorders Drug Targets. 11 (3): 236–50. doi:10.2174/187152712800672382. PMC 4345409. PMID 22483293*

Moore H. West AR, Grace AA, *The Regulation Of Forebrain Dopamine Transmission : Relevance To The Pathophiisiology And Psychopatology Of Schizophrenia. Neuroscience.1991;41;1-4*

Mueser, K.T., McGurk, S.R., 2004. *Schizophrenia*. *Lancet*, 363, 2063–2072.

Munafò MR, Bowes L, Clark TG, Flint J . 2005. "Lack of association of the COMT (Val158/108Met) gene and schizophrenia: a meta-analysis of case-control studies". *Molecular Psychiatry*. 10 (8): 765–70. doi:10.1038/sj.mp.4001664. PMID 15824744.

Myöhänen, T.T., Schendzielorz, N., Männistö, P.T., 2010. *Distribution of catechol-O-methyltransferase (COMT) proteins and enzymatic activities in wild-type and soluble COMT deficient mice: Distribution of MB-COMT in mouse brain and peripheral tissues*. *J. Neurochem.* no-no. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.06723.x>

Mynett-Johnson La, Murphy Ve, Claffey E, Shields Dc, Mckeon P. (1998). *Preliminary evidence of an association between bipolar disorder in females and the catechol-O-methyltransferase gene*. *Psychiatr Genet* 8: 221–225.

Nieratschker V, Frank J, Mu"hleisen TW, Strohmaier J, Wendland JR, et al. (2010) *The catechol-O-methyl transferase (COMT) gene and its potential association with schizophrenia: Findings from a large German case-control and family-based sample*. *Schizophrenia Res* 122: 24–30.

NIH Record Daniel R. Weinberger to Give Milder Lecture, 2003 *The News and Editorial Staffs Breakthrough of the Year: The Runner Up A Quest*, *Science Magazine*, 19 Desember , 2003

Nooy-Palm, Hetty (1975). "Introduction to the Sa'dan People and their Country". *Archipel*. **15**: 163–192.

Okochi T, Ikeda M, Kishi T, Kawashima K, Kinoshita Y, Kitajima T, Yamanouchi Y, Tomita M, Inada T, Ozaki N, Iwata N . 2009. "Meta-analysis of association between genetic variants in COMT and

schizophrenia: an update". Schizophrenia Research. 110 (1–3): 140–8. doi:10.1016/j.schres.2009.02.019. PMID 19329282.

Park Byung Lae , Hyoung Doo Shin^{1,2}, Hyun Sub Cheong¹, Chul Soo Park³, Jin-Wook Sohn³, Bong-Jo Kim³, Han-Kil Seo³, Jae Won Kim⁴, Ki-Hoon Kim⁵, Tae-Min Shin⁵, Ihn-Geun Choi⁶, Shin Gyeom Kim⁷ and Sung-II Woo . 2009. *Association Analysis Of COMT Polymorphisms With Schizophrenia And Smooth Pursuit Eye Movement Abnormality. Journal Of Human Genetics (2009) 54, 709–712*

Prabowo Gwenny Ichsan Margarita Maria Maramis, Erikavitri Yulianti, Afrina Zulaikah, Zain Budi Syulthoni², Citrawati Dyah Kencono Wungu¹, Hendy Muagiri Margono², and Retno Handajani. 2017. *Detection of COMT Val158Met Gene Polymorphism in Chronic Schizophrenic Patients at Psychiatric Unit of DR. Soetomo Hospital Surabaya, East Java, Indonesia. In Proceedings of Surabaya International Physiology Seminar (SIPS 2017), pages 117-122*

Psychiatr Genet. 6:131–133. Torrey EF, Bartko JJ, Lun ZR, Yolken RH. 2007. *Antibodies To Toxoplasma Gondii In Patients With Schizophrenia: A Meta-Analysis. Schizophr Bull., 33:729-36.*

Puri, B.K., Laking, P.J., Treasaden, I.H. 2011. *Buku Ajar Psikiatri. Edisi 2. EGC : Jakarta. 147-163*

Qianghua He, Gui Xue, et al. 2012. *COMT Val 158 Met Polymorphism Interacts with Stressor life Event and Parental Warmth to Influence Decision Making Scientific Reports .2 : 677 :1-6.*

Robinson S, Goddard L, Dritschel B, Wisley M, Howlin P . 2009. *"Executive functions in children with autism spectrum disorders". Brain and Cognition. 71 (3): 362–8. doi:10.1016/j.bandc.2009.06.007. PMID 19628325*

Rossa et al. 2010. *COMT Val 158 Met Polymorphism Cognitive Stability and Cognitive Flexibility ; An experiment Examination. Behavioral Brain Function*. 2010 1-6

Ruottinen HM, Rinne UK . 1998. "COMT inhibition in the treatment of Parkinson's disease". *Journal of Neurology*. 245 (11 Suppl 3): P25–34. doi:10.1007/PL00007743. PMID 9808337

Salam R, Budiman R, Bastaman TK, Yuniar S, Damping C, Kusumawardhani A, Purnamawati YD, Widyanto S. 1994. Pedoman Definisi PANSS (*Positive and Negative Symptoms Scale*). FK Universitas Indonesia Bagian Psikiatri; 1994.

Salleh Mohd Razali. 2004. *The Genetics Of Schizophrenia. Malaysian Journal of Medical Sciences*, Vol. 11, No. 2, July 2004 (3-11)

Scheggia D, Sannino S, Scattoni ML, Papaleo F. 2012. "COMT as a drug target for cognitive functions and dysfunctions". *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*. 11 (3): 209–21. doi:10.2174/187152712800672481. PMID 22483296.

Schott BH, Frischknecht R, Debska-Vielhaber G, John N, Behnisch G, Düzel E, Gundelfinger ED, Seidenbecher CI. 2010. "Membrane-Bound Catechol-O-Methyl Transferase in Cortical Neurons and Glial Cells is Intracellularly Oriented". *Frontiers in Psychiatry*. 1: 142. doi:10.3389/fpsy.2010.00142

Shifman S, Bronstein M, Sternfeld M, Pisante-Shalom A, Lev-Lehman E, et al.(2002) *A highly significant association between a COMT haplotype and schizophrenia. Am J Hum Genet* 71 (6): 1296–1302.

Sinaga, B.R. 2006. *Skizofrenia dan Diagnosis Banding*. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Sindermann C. et al. 2018. *The COMT Val 158 Met Polimorphism and Reaction to a Transgression : Finding of Genetic Association in Both Chinese and Germain Samples. Frontiers in Behavioral Neuroscience.* Agustus 2008.Vol 2 :148 :1-7.

Stone J.M., Marie R., Paul M., Phillip K.M. 2015. *The Biological Basis of Antipsychotic Response in Schziphrenia. Journal of Psychopharmacology.* 2015

Sutrisna Em, Ratna Yuliana 2016.. *Compt (Catechol O-Methyl Transferase) Gene As Genetic Risk Factor For Javanese Schizophrenia. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.*ISSN- 0975-1491 Vol 8, Issue 4, 11 Feb 2016: 385-386

Sutton, R. Anderson (1995). "Performing arts and cultural politics in South Sulawesi" (PDF). *Bijdragen tot de Taal-, Land- en Volkenkunde.* 151 (4): 672–699.

Syamsuddin S, Yusuf I, Tanra, Idris I. 2019. *The Polymorphisms of DRD2 141-C Ins/Del Receptor Influenced the Treatment Responses of Schizophrenia Patients. Neuropsychiatry (London).* Vol 9(5), 2467–2470

Tai CH, Wu RM. 2002. "Catechol-O-methyltransferase and Parkinson's disease". *Acta Medica Okayama.* 56 (1): 1–6. PMID 11873938

Tajouri, L., V. Martin, et al. (2006). "Genetic investigation of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and catechol-O-methyl transferase (COMT) in multiple sclerosis." *Brain Res Bull* 69(3): 327-331. 10.1016/j.brainresbull.2006.01.005

Taylor Steven PhD. 2018. *Association between COMT Val158Met and psychiatric disorders: A comprehensive meta-analysis.* *Am J Med Genet.* 2018;177B:199–210.

"Test ID: COMT: Catechol-O-Methyltransferase Genotype". www.mayomedicallaboratories.com. Mayo Clinic: Mayo Medical

Laboratories. Archived from the original on September 18, 2008. Retrieved November 16, 2016.

Tienari,P. 1991. *Interaction Between Genetic Vulnerability And Family Environment : The Finnish Adoptive Family Study Of Schizophrenia. Acta Psychiatrica Scandinavica*, 84(5), 460-465

Torniainen, M. 2013. *Cognitive Impairment in Schizophrenia : Related Risk Factors and Clinical Characteristics. Academic dissertation published. Finlandia : National institute for health and welfare.*

Tovilla-zarate C, et al. *No Association between Cathechol-O-Methyltransferase Val 108/158 Met Polimorphism and Schizophrenia or Its Clinical Symptomatology in a Mexican Population. Mol Biol Rep.* 2013;40(2):2053-2058. Doi: 10.1007/s11033-012-2264-x.

T, Sham PC, Vallada H, Xie T, Tang X, Murray RM,Liu X, Collier DA, 1996. *Preferential Transmission Of The High Activity Allele Of COMT In Schizophrenia.*

Van Winkel R, Henquet C, Rosa A, Papiol S, Fananas L, et al. (2008) *Evidence that the COMT(Val158Met) polymorphism moderate sensitivity to stress in psychosis: an experience sampling study. American Journal of Medical genetics part B, neuropsychiatric genetics : the official publication of the International societyof psychiatric genetics 147 B: 10-17*

Vijayakumari Anupa A, John P. John, Harsha N. Halahalli, Pradip Paul, Priyadarshini Thirunavukkarasu, Meera Purushottam, Sanjeev Jain.2015. *Effect of Polymorphisms of Three Genes Mediating Monoamine Signalling on Brain Morphometry in Schizophrenia and Healthy Subjects. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 2015;13(1):68-82

Voisey Joanne, et al. 2011. *A Novel SNP In COMT Is Associated With Alcohol Dependence But Not Opiate Or Nicotine Dependence: A Case Control Study. Behavioral and Brain Functions* 2011 ; 1-6

Volkman, Toby Alice (1984). "Great Performances: Toraja Cultural Identity in the 1970s". *American Ethnologist*. **11** (1): 152. doi:10.1525/ae.1984.11.1.02a00090. Diakses tanggal 2007-05-21

Walder DJ, Triman HD, Cubells JF, Brasfield J, Tang YL, et al. (2011) *Catechol-O-methyltransferase modulation of cortisol secretion in psychiatrically at risk and healthy adolescents. Psychiatric genetics* 20 :166-170.

Waterson, Roxana (1986). "The ideology and terminology of kinship among the Sa'dan Toraja" (PDF). *Bijdragen tot de Taal-, Land- en Volkenkunde*. **142** (1): 87–112.

Weinberger, D.R., 1987. *Implications Of Normal Brain Development For The Pathogenesis Of Schizophrenia*. *Arch. Gen. Psychiatry* , 44, 660–669.

Williams, Hywel J., Michael J. Owen and Michael C. O'Donovan. 2007. *Is COMT a Susceptibility Gene for Schizophrenia?* *Schizophrenia Bulletin* vol. 33 4 April 2007 no. 3 pp. 635–641

Xia Haiwei , Nan Wu, Yanjie Su. 2012.. *Investigating the Genetic Basis of Theory of Mind (ToM):The Role of Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Gene Polymorphisms*. November 2012 | Volume 7 | Issue 11 : 1-6

Yamashita, Shinji (1994). "Manipulating Ethnic Tradition: The Funeral Ceremony, Tourism, and Television among the Toraja of Sulawesi" *Indonesia*. **58**: 69–82. doi:10.2307/3351103. Diakses tanggal 2007-05-18.

Zhu G, Lipsky RH, Xu K, Ali S, Hyde T, Kleinman J, Akhtar LA, Mash DC, Goldman D . 2004. "Differential expression of human COMT alleles in brain and lymphoblasts detected by RT-coupled 5' nuclease assay". *Psychopharmacology*. 177 (1–2): 178–84. doi:10.1007/s00213-004-1938-z. PMID 15290009.

Lampiran I

NASKAH PENJELASAN DAN INFORMASI PENELITIAN KEPADA SUBYEK PENELITIAN

Selamat pagi Bapak / Ibu /Saudara(i), saya dr.Santiwati Anda, bermaksud untuk melakukan penelitian dengan cara mengambil sampel darah sesuai standar protokol RSJ untuk mengetahui polimorfisme Cathecol-O-Methyltransferase (COMT) Val158Met Pada Etnis Toraja

Kami sangat mengharapkan kehadiran Bapak/Ibu/Saudara(i) untuk dapat bergabung dalam penelitian ini. Bapak/Ibu/Saudara(i) tidak perlu khawatir karena kami akan menjamin kerahasiaan dalam penelitian ini. Jika Bapak/ibu/Saudara(i) bersedia diharapkan dapat memberikan persetujuan secara tertulis, penelitian ini bersifat sukarela tanpa paksaan, sehingga Saudara(i) dapat menolak atau mengundurkan diri tanpa resiko kehilangan hak untuk mendapatkan pelayanan kesehatan di Rumah Sakit ini. Bila menyetujui untuk berpartisipasi, maka kami akan menanyakan beberapa hal mengenai data pribadi dan riwayat kesehatan saudara dan akan melakukan pengambilan sampel darah sebanyak 3 cc atau sekitar 2 sendok makan yang dilakukan oleh tenaga laboran. Pengambilan darah ini tidak menimbulkan rasa sakit, tetapi mungkin akan terasa sedikit tidak nyaman, tindakan pemeriksaan ini dilakukan secara steril dan dengan penuh kehati-hatian oleh dokter peneliti sendiri. Efek samping yang terjadi pada saat pengambilan darah tidak ada. Kami pihak peneliti akan memberikan kompensasi berupa biaya pemeriksaan yang ada hubungannya dengan penelitian ini. Kami akan menjamin keamanan dan kerahasiaan semua data penelitian ini.

Manfaat penelitian ini bagi subyek adalah ini adalah mendapatkan informasi tambahan mengenai Gangguan Skizofrenia dan akan memberikan sumbangsih pada Ilmu Pengetahuan di Bidang Kedokteran. Penelitian ini akan dipublikasikan di Jurnal Internasional.

Jika Bapak/Ibu/Saudara(i) setuju untuk berpartisipasi, maka diharapkan menandatangani surat persetujuan keikutsertaan dalam penelitian ini. Atas kesediaan dan kerjasamanya diucapkan terima kasih.

Identitas Peneliti

Nama : dr. Santiwati Anda

Alamat : Taman Sudiang Indah Blok F3 No 1, Makassar

Lampiran 2

FORMULIR PERSETUJUAN MENGIKUTI PENELITIAN SETELAH MENDAPAT PENJELASAN

Setelah membaca informasi penelitian serta mendengar penjelasan dan menyadari pentingnya penelitian :

Polimorfisme Cathecol-O-Methyltransferase (COMT) Val158Met pada Pasien
Skizofrenia Etnis Toraja

Maka saya yang bertanda tangan dibawah ini/ wakil/ keluarga :

Nama :
Umur :
Jenis Kelamin :
Pekerjaan :
Alamat :

Saya bersedia untuk dilakukan pengambilan sampel darah. Saya mengerti sepenuhnya bahwa jumlah darah yang diambil tidak akan mempengaruhi kondisi kesehatan saya dan hal ini semata – mata dilakukan untuk kepentingan penelitian. Saya mengetahui bahwa saya berhak untuk menolak ikut serta dalam penelitian ini tanpa kehilangan hak saya untuk mendapatkan pelayanan kesehatan yang seharusnya saya peroleh.

Semua biaya pemeriksaan dan biaya pengobatan bila terjadi keluhan apapun sehubungan dengan penelitian ini, ditanggung oleh peneliti.

Bila masih ada hal yang masih belum saya mengerti atau saya ingin mendapatkan penjelasan lebih lanjut, saya bisa mendapatkannya dari dokter peneliti. Demikian persetujuan ini saya buat dengan penuh kesadaran tanpa paksaan.

	Nama	Tanda Tangan
Tgl/Bln/Thn		
Klien
Saksi 1
Saksi 2
.....		

Lampiran 3. Skala PANSS

THE POSITIVE AND NEGATIVE SYNDROME SCALE (PANSS)

Umur :

Tanggal :

Penilai :

Nama :

Keterangan :

Nilai 1 : ***Tidak ada gejala.***

Nilai 2 : ***Gejala minimal***, gejalanya masih diragukan keberadaannya,
Atau masih cenderung tampak normal.

Nilai 3 : ***Gejala ringan***, keberadaan gejala yang jelas, tetapi
Tidak terlalu berpengaruh pada fungsi keseharian.

Nilai 4 : ***Gejala sedang***, adanya gejala yang menimbulkan masalah
serius sehingga kadang-kadang cukup mengganggu aktivitas
keseharian.

Nilai 5 : ***Gejala agak berat***, manifestasi gejala bermakna yang
mempengaruhi fungsi seseorang, tetapi tidak keseluruhan
hidup, dan masih dapat diatasi.

Nilai 6 : ***Gejala berat***, psikopatologi yang berat dan frekuensinya
sering, sangat mengganggu kehidupan seseorang dan
selalu membutuhkan pengawasan langsung.

Nilai 7 : ***Gejala sangat berat***, merujuk pada psikopatologi dengan
level serius, sangat mempengaruhi hampir seluruh fungsi
kehidupan sehingga membutuhkan pengawasan ketat.

Gejala Positif (P)

Gejala	1	2	3	4	5	6	7
P1. Waham							
P2. Kekacauan proses piker							
P3. Halusinasi							
P4. Gaduh gelisah							
P5. Waham kebesaran							
P6. Kecurigaan atau kejaran							
P7. Permusuhan							

Gejala Negatif (N)

Gejala	1	2	3	4	5	6	7
N1. Afek tumpul							
N2. Penarikan emosi							
N3. Kemiskinan <i>rapport</i>							
N4. Penarikan diri							
N5. Pemikiran abstrak							
N6. . Spontanitas dan arus Percakapan							
N7. Pemikiran stereotipik							

Skala Psikopatologi Umum (G)

Gejala	1	2	3	4	5	6	7
G1.Kekhawatiran Somatic							
G2. Ansietas							
G3. Rasa bersalah							
G4.Ketegangan							
G5. Manerisme dan sikap tubuh							
G6. Depresi							
G7. Retardasi motoric							
G8. Ketidakkoperatipan							
G9. Isi pikiran yang tidak biasa							
G10. Disorientasi							
G11.Perhatian Buruk							
G12.Kurangnya daya nilai dan tilikan							
G13.Gangguan dorongan kehendak							
G14. Pengendalian impuls yang buruk							
G15. Preokupasi							
G16. Penghindaran sosial secara aktif							

Lampiran 4 Kuisisioner

Nama :

Umur :

Alamat :

Tanggal :

Penilai :

Soal

Jawaban

7. Apakah anda mempunyai masalah keluarga sebelumnya?

ya

tidak

Jika ya apa masalahnya:.....
.....
.....

8. Apakah Anda mempunyai masalah dengan lingkungan sosial?

ya

tidak

Jika Ya apa masalahnya:.....
.....
.....

9. Apakah Anda mempunyai masalah dengan pendidikan?

ya

tidak

Jika Ya apa masalahnya :
.....
.....

10. Apakah Anda mempunyai masalah dengan pekerjaan ?

ya

tidak

Jika Ya apa masalahnya :
.....
.....

11. Apakah Anda mempunyai masalah dengan perumahan?

ya

tidak

Jika Ya apa masalahnya:.....

.....
.....

12. Apakah Anda mempunyai masalah dengan ekonomi? ya tidak

Jika Ya apa masalahnya:.....
.....
.....

13. Apakah Anda mempunyai masalah dengan hukum.? ya tidak

Jika Ya apa masalahnya:.....
.....
.....

14. Apakah Anda mempunyai masalah psikososial lain? ya tidak

Jika Ya apa masalahnya:.....
.....
.....

15. Apakah Anda mempunyai utang pesta adat berupa kerbau ? ya tidak

Jika ya, berapa ekor
.....
.....

16. Apakah utang ini menjadi beban pemikiran anda ? ya tidak

Jika iya, mengapa :.....
.....
.....

17. Apakah anda bekerja? ya tidak

Jika iya, berapa kira – kira penghasilan anda.....
.....
.....



KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN
RSPTN UNIVERSITAS HASANUDDIN
RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR
Sekretariat : Lantai 2 Gedung Laboratorium Terpadu
JL.PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM 10 MAKASSAR 90245.



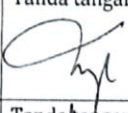

Contact Person: dr. Agussalim Bukhari, MMed, PhD, SpCK TELP. 081241850858, 0411 5780103, Fax : 0411-581431

REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK

Nomor : 449/UN4.6.4.5.31/PP36/2020

Tanggal: 19 Agustus 2020

Dengan ini Menyatakan bahwa Protokol dan Dokumen yang Berhubungan Dengan Protokol berikut ini telah mendapatkan Persetujuan Etik :

No Protokol	UH20060242	No Sponsor Protokol	
Peneliti Utama	dr. Santiwati Anda	Sponsor	
Judul Peneliti	Polimorfisme Cathecol-O-Methyl Transferase (COMT) Val 158 Met Pada Pasien Skizofrenia Etnis Toraja		
No Versi Protokol	2	Tanggal Versi	23 Juli 2020
No Versi PSP	2	Tanggal Versi	23 Juli 2020
Tempat Penelitian	RS Universitas Hasanuddin Dan Jejaring nya di Makassar		
Jenis Review	<input type="checkbox"/> Exempted <input type="checkbox"/> Expedited <input checked="" type="checkbox"/> Fullboard Tanggal 1 Juli 2020	Masa Berlaku 19 Agustus 2020 sampai 19 Agustus 2021	Frekuensi review lanjutan
Ketua Komisi Etik Penelitian Kesehatan FKUH	Nama Prof.Dr.dr. Suryani As'ad, M.Sc.,Sp.GK (K)	Tanda tangan 	
Sekretaris Komisi Etik Penelitian Kesehatan FKUH	Nama dr. Agussalim Bukhari, M.Med.,Ph.D.,Sp.GK (K)	Tanda tangan 	

Kewajiban Peneliti Utama:

- Menyerahkan Amandemen Protokol untuk persetujuan sebelum di implementasikan
- Menyerahkan Laporan SAE ke Komisi Etik dalam 24 Jam dan dilengkapi dalam 7 hari dan Laporan SUSAR dalam 72 Jam setelah Peneliti Utama menerima laporan
- Menyerahkan Laporan Kemajuan (progress report) setiap 6 bulan untuk penelitian resiko tinggi dan setiap setahun untuk penelitian resiko rendah
- Menyerahkan laporan akhir setelah Penelitian berakhir
- Melaporkan penyimpangan dari protokol yang disetujui (protocol deviation / violation)
- Mematuhi semua peraturan yang ditentukan