

DAFTAR PUSTAKA

American Psychiatric Association. Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorder, in Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, fifth edition, 2013.

Amir, N. Skizofrenia, Buku Ajar Psikiatri. (Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2017).

Ernest, Debbie. Schizophrenia An information guide, Revised Edition, Centre for Addiction and Mental Health, Canada, 2017

Kaplan, Saddock, Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders in *Synopsis of Psychiatry*, eleventh edition, 2015

Stone J.M., Marie R., Paul M., Phillip K.M., The Biological Basis of Antipsychotic Response in Schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology*. 2010

WHO, Schizophrenia And Public Health, Division of Mental Health and Prevention of Substance Abuse, World Health Organization, 1998.

Hasil utama RISKESDAS 2018, Kementrian Kesehatan RI, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 2018

Stahl SM. Antipsychotic agents. In : Stahl's Essential Psychopharmacology. 4th ed. Cambridge University Press. 2013.

Dayalu P, Kelvin LC. (2008). Antipsychotic-induced Extrapyramidal Symptoms and Their Management. In: *Expert Opin. Pharmacother.*; 9(9): 1451-1462

Shin H, Sun JC. (2012). Drug-Induced Parkinsonism. *Journal of Clinical Neurology*; 8(1): 15–21

American Psychiatric Association. Medication Induced Movement Disorder, in Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, fifth edition, 2013

Caroff SN, EC Campbell. (2016) Drug-Induced Extrapyramidal Syndromes- Implication for Contemporary Practice. *The Psychiatric Clinic of North America*. Published by Elsevier Inc

Casey, Daniel E. Neuroleptic Drug Induced Extrapyramidal Syndromes and Tardive Dyskinesia. *Schizophrenia Research*, 4 (1991) IO9- 120 Elsevier

Divac, Nevena. Second-Generation Antipsychotics and Extrapyramidal Adverse Effects, Review Article, Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International Volume 2014, Article ID 656370

Gopal, Srihari. Incidence and time course of extrapyramidal symptoms with oral and long-acting injectable paliperidone: a posthoc pooled analysis of seven randomized controlled studies. *Dove Press Journal: Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2013

Howard, Paul. Antipsychotics, in *Therapeutic Reviews. Journal of Pain and Symptom Management* vol. 41 No.5, May 2011

Kamin, John MD. Extrapyramidal Side Effects in the Psychiatric Emergency Service. *PSYCHIATRIC SERVICES* © March 2000 Vol. 51 No. 3

Knol, Wilma. Antipsychotic induced Parkinsonism in the elderly: assessment, causes and consequences. Thesis Utrecht University –with ref.- with summery in Dutch. 2011

Lang, Anthony E. *Drug Induced Movement Disorder*, second edition by Blackwell Publishing 2005

Lewis, Ralph. Typical and Atypical Antipsychotics in Adolescent Schizophrenia: Efficacy, Tolerability, and Differential Sensitivity to Extrapyramidal Symptoms, *Can J Psychiatry*, Vo143, August 1998

Mas, S. Pharmacogenetic study of antipsychotic induced acute extrapyramidal symptoms in a first episode psychosis cohort: role of dopamine, serotonin and glutamate candidate genes, *Macmillan*, 2016, *The Pharmacogenomics Journal*, pp. 1-7.

Misgana T. Drug-Induced Movement Disorders and Its Associated Factors Among Patients Attending Treatment at Public Hospitals in Eastern Ethiopia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2020: Dove Press Journal

Redensek, Sara M.Pharm. Clinical and Clinical-Pharmacogenetic Models for Prediction of the Most Common Psychiatric Complications Due to Dopaminergic Treatment in Parkinson's Disease, *International Journal of Neuropsychopharmacology* (2020) XX(XX): 1–9

Santos-Lobato BL et al. Dyskinesia prediction in Parkinson's disease, *Diagnostic prediction model for Levodopa induced dyskinesia in Parkinson's disease*. Arq Neuropsiquiatr 2020;78(4):206-216

Asadi, Shahin. The Role of Genetic Mutation in Gene SLC6A3 in Dopamine Transporter Deficiency Syndrome, *Journal of Brain and Neurological Disorders* 1(1), 2019

Campbell, Nicholas G. Structural, functional, and behavioral insights of dopamine dysfunction revealed by a deletion in SLC6A3, www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1816247116

Fatima, Tasneem Association of SLC6A3 gene polymorphisms with the pharmacokinetics of Levodopa and clinical outcome in patients with Parkinson's disease. *Indian Journal of Biochemistry & Biophysics* Vol. 57, April 2020, pp. 202-212

Gainetdinov R.R, Re-evaluation of the role of the dopamine transporter in dopamine system homeostasis, *Brain Research Reviews* 26 (1998) 148–153

Genetics Home Reference. SLC6A3. Dopamine transporter deficiency syndrome, Reprinted from Genetics Home Reference: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/dopamine-transporter-deficiency-syndrome>

Guzey, Cuneyt. Antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia: associations with dopamine and serotonin receptor and transporter, *Eur J Clin Pharmacol* (2007) 63:233–241 DOI 10.1007/s00228-006-0234-8

Heidari, Erfan. Homozygous in-frame variant of SCL6A3 causes dopamine transporter deficiency syndrome in a consanguineous family. 2019. DOI: 10.1111/ahg.12378

Kurian, Manju. Dopamine transporter deficiency syndrome: phenotypic spectrum from infancy to adulthood. The Author (2014). Published by Oxford University Press on behalf of the Guarantors of Brain. *A Journal Of Neurology*

Lafuente, Amalia. Dopamine transporter (DAT) genotype (VNTR) and phenotype in extrapyramidal symptoms induced by antipsychotics. *Schizophrenia Research* 90 (2007) 115–122

Nikolaus, Susanne. Investigating the Dopaminergic Synapse In Vivo, Molecular Imaging Studies in Humans, Reviews in the Neurosciences. 18. 439-472 (2007)

Nishimura, Masataka MD. Association Between Dopamine Transporter Gene Polymorphism and Susceptibility to Parkinson's Disease in Japan. Movement Disorders Vol. 17, No. 4, 2002 Movement Disorder Society

Prata, Diana P, Altered Effect of Dopamine Transporter 3_UTR VNTR Genotype on Prefrontal and Striatal Function in Schizophrenia. 11, 2009: American Medical Association, Arch Gen Psychiatry, Vol. 66, 1162-1172.

Purcaro, Carlo. DAT gene polymorphisms (rs28363170, rs393795) and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.10.021> 2018

Redensek, Sara. Dopaminergic Pathway Genes Influence Adverse Events Related to Dopaminergic Treatment in Parkinson's Disease. Front. Pharmacol. 10:8. doi: 10.3389/fphar.2019.00008

R, George. Dopamine Transporter: Basic Science and Human Variation of a Key Molecule for Dopaminergic Function, Locomotion, and Parkinsonism. Movement Disorders Vol. 18, Suppl. 7, 2003, pp. S71–S80 2003 Movement Disorder Society

Salatino, Angelica. The dopamine transporter role in psychiatric phenotypes, Am J Med Genet. Part B. 2017; 1–21. wileyonlinelibrary.com/journal/ajmgb

Segman, RH. Association of dopaminergic and serotonergic genes with tardive dyskinesia in patients with chronic schizophrenia. The Pharmacogenomics Journal (2003) 3, 277–283, doi : 10.1038/sj.tpj.6500194

Talkowski, Michael E. Fine-Mapping Reveals Novel Alternative Splicing of the Dopamine Transporter. Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) 2010

Vandenbergh, David J. A human dopamine transporter cDNA predicts reduced glycosylation, displays a novel repetitive element, and provides racially-dimorphic Taq I RFLPs. Molecular Brain Research, 15 (1992) 161-166 Elsevier Science Publishers B.V.

Vandenbergh. Human Dopamine Transporter Gene (DAT1) Maps to Chromosome 5p1 5.3 and Displays a VNTR, GENOMICS 14, 1104-1106 (1992) Copyright © 1992 by Academic Press, Inc.

Van Munster, Barbara C. Genetic Polymorphisms in the DRD2, DRD3, and SLC6A3 Gene in Elderly Patients with Delirium. Published online 23 March 2009 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com) DOI 10.1002/ajmg.b.30943

Vaughan, Roxanne A. Mechanisms of dopamine transporter regulation in normal and disease states, Elsevier Ltd. All rights reserved. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2013.07.005>

Wang, Lina. Allelic variant in SLC6A3 rs393795 affects cerebral regional homogeneity and gait dysfunction in patients with Parkinson's disease, 2019, DOI 10.7717/peerj.7957

Ye, Jlaen. Polymorphisms in Dopaminergic Genes in Schizophrenia and Their Implications in Motor Deficits and Antipsychotic Treatment, *Frontiers in Neuroscience* 2019, www.frontiersin.org

Zivkovic, Maja. The Association Study of Polymorphisms in DAT, DRD2, and COMT Genes and Acute Extrapyramidal Adverse Effects in Male Schizophrenic Patients Treated with Haloperidol.: Lippincott Williams & Wilkins., October 2013, *Journal of Clinical Psychopharmacology*, Vol. 33.

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

Hawley, CJ et al. The use of the Simpson Angus Scale for the assessment of movement disorder: A training guide. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 2003 Volume 7 Pages 249/257. 2003

Janno, Sven. Validity of Simpson-Angus Scale (SAS) in a naturalistic schizophrenia population, Published: 17 March 2005 *BMC Neurology* 2005, 5:5

Simpson, G. M. A Rating Scale for Extrapyramidal Side Effects

Lampiran 1. Formulir Informed Consent

**FORMULIR PERSETUJUAN SUBJEK PENELITIAN
(Informed Consent)**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama :

Umur :

Alamat :

No. Telp/HP :

No. Responden :

Menyatakan bersedia mengikuti penelitian tentang : **Peranan Polimorfisme Gen Transporter Dopamin DAT rs393795 (SLC6A3) Pada Kejadian Sindrom Ekstrapiramidal Pasien Skizofrenia** secara suka rela setelah mendapat penjelasan tentang tujuan dan manfaat dari penelitian tersebut.

Makassar,2021

Pelaksana Penelitian

Responden

(dr. Ahyani Muslimin)

(.....)

Lampiran 2. Skala Penilaian SIMPSON ANGUS SCALE (SAS)

SIMPSON ANGUS SCALE (SAS) Versi Bahasa Indonesia

Nama Pasien :
Tanggal Lahir :
Nomor Rekam Medis :
Tanggal Pemeriksaan :
Pemeriksa :
Skor Total :

1	Gaya Berjalan : Pasien diperiksa saat ia berjalan ke ruang pemeriksaan, gaya berjalan, ayunan lengan, postur umumnya, semua hal tersebut akan membentuk dasar skor keseluruhan untuk item ini dengan penilaian sebagai berikut :
0	Normal
1	Pengurangan ayunan pada saat pasien jalan
2	Pengurangan ayunan ditandai dengan kekakuan yang jelas pada lengan
3	Gaya berjalan yang kaku dengan lengan di depan perut
4	Gaya berjalan bungkuk terseok seok dengan gerakan propulsi (jatuh ke depan) dan retropulsi (jatuh ke belakang)

2	Penjatuhan Lengan : Pasien dan pemeriksa keduanya mengangkat tangan setinggi bahu dan membiarkan tangannya jatuh ke sisi mereka. Pada subjek normal, tamparan keras akan terdengar pada sisi tubuh. Pada pasien dengan Parkinson berat, lengan jatuh dengan sangat perlahan.
0	Normal : jatuh bebas dengan tamparan keras dan memantul
1	Jatuh sedikit melambat dengan tamparan kurang terdengar dan sedikit memantul
2	Jatuh melambat, tidak memantul
3	Terlihat semakin melambat, tidak ada tamparan sama sekali
4	Lengan jatuh seolah-olah melawan resistensi, seolah-olah tertahan

3	Bahu Gemetar : Lengan subyek ditekuk dengan sudut yang tepat di siku dan dilakukan satu per satu oleh pemeriksa yang memegang lengan pasien dengan satu tangan dan menepuk – nepuk di sekitar siku pasien dengan tangan satunya lagi. Lengan atas subyek didorong kesana kemari dan humerus (lengan bagian atas) diputar secara eksternal. Tingkat resistensi dari normal ke kekakuan berat dinilai sebagai berikut :
0	Normal
1	Sedikit kekakuan dan tahanan
2	Kekakuan dan tahanan ringan
3	Adanya kekakuan ditandai dengan kesulitan saat digerakkan secara pasif
4	Kekakuan berat dan bahu nyaris tidak dapat digerakkan

4	Kekakuan siku : Sendi siku secara terpisah ditekuk pada sudut yang tepat. Kemudian dilakukan ekstensi dan fleksi secara pasif, bisep subyek diamati dan secara bersamaan diraba. Prosedur ini dinilai untuk melihat tahanan yang muncul. (munculnya cogwheel dicatat secara terpisah)
0	Normal
1	Sedikit kekakuan dan tahanan
2	Kekakuan dan tahanan ringan
3	Adanya kekakuan ditandai dengan kesulitan saat digerakkan secara pasif
4	Kekakuan berat dan siku nyaris tidak dapat digerakkan

5	Kekakuan Pergelangan Tangan atau Fiksasi Posisi : Pemeriksa memegang pergelangan tangan subyek dengan satu tangan dan jari-jari subyek dengan tangan lainnya. Pemeriksa kemudian melakukan gerakan ekstensi, fleksi, dan ulnar deviasi radial pada pergelangan tangan subyek tersebut
0	Normal
1	Sedikit kekakuan dan tahanan
2	Kekakuan dan tahanan ringan
3	Adanya kekakuan ditandai dengan kesulitan saat digerakkan secara pasif
4	Kekakuan berat dengan pergelangan tangan hampir tidak dapat digerakkan

6	Gerakan Pendulum Pada Tungkai : Pasien duduk di meja pemeriksaan dengan kaki menggantung ke bawah dan berayun bebas. Pergelangan kaki dipegang oleh pemeriksa dan diangkat sampai lutut ekstensi sebagian. Kemudian kaki dibiarkan jatuh. Resistensi terhadap jatuh dan kurangnya ayunan membentuk dasar dari penilaian ini :
0	Kaki berayun dengan bebas
1	Ayunan pada kaki sedikit berkurang
2	Adanya tahanan terhadap ayunan
3	Terlihat tahanan dan redaman ayunan
4	Tidak berayun sama sekali


7	Menjatuhkan Kepala : Pasien berbaring di atas kasur pemeriksaan dan kepalanya diangkat dengan tangan pemeriksa. Tangan ini kemudian dilepas dan dibiarkan kepala pasien jatuh. Pada subyek normal, kepala akan jatuh di atas kasur. Gerakan ini akan tertunda pada pasien dengan gangguan system ekstrapiramidal, dan pada pasien parkinsonism berat gerakan itu tidak ada dikarenakan otot-otot leher kaku dan kepala tidak mencapai kasur.
0	Kepala jatuh sepenuhnya dengan bunyi tumbukan yang baik saat kepala menumbuk kasur pemeriksaan
1	Sedikit perlambatan saat kepala jatuh, terutama terlihat dari lemahnya tumbukan kepala di kasur pemeriksaan
2	Agak melambat saat kepala jatuh, jatuh dapat dilihat dengan mata
3	Kepala jatuh dengan lembut dan perlahan-lahan
4	Kepala tidak mencapai kasur pemeriksaan


8	Refleks Glabella : Subyek diperintahkan untuk membuka mata lebar-lebar dan tidak berkedip. Wilayah glabella diketuk dengan kecepatan cepat yang stabil, frekuensi berkedip pasien berturut-turut dicatat :
0	0-5 kedipan
1	6-10 kedipan
2	11-15 kedipan
3	16-20 kedipan
4	21 kedipan atau lebih

9	Tremor (Gemetar) : Pasien diamati ketika berjalan ke ruang pemeriksaan dan kemudian kembali untuk diperiksa item ini :
0	Normal
1	Gemetar jari tangan, jelas terlihat atau terasa
2	Tangan atau lengan gemetar terjadi dengan tidak tetap
3	Gemetar terus menerus dari satu atau lebih anggota badan
4	Gemetar seluruh tubuh

10	Keluarnya Air Liur : Pasien diamati saat bicara dan kemudian diminta untuk membuka mulut dengan mengangkat lidahnya. Nilai yang diberikan sebagai berikut :
0	Normal
1	Air liur berlebih sampai-sampai terjadinya penggumpalan air liur jika mulut terbuka dan lidah terangkat
2	Jika pengeluaran air liur berlebih terjadi dan mungkin kadang-kadang menyebabkan kesulitan berbicara
3	Kesulitan berbicara karena pengeluaran air liur berlebih
4	Meneteskan air liur

Lampiran 3.




KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN FAKULTAS KEDOKTERAN
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, SpGK TELP. 081241850858, 0411 5780103, Fax : 0411-581431



REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK
 Nomor : 61/UN4.6.4.5.31/ PP36/ 2021

Tanggal: 5 Februari 2021

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

No Protokol	UH20080375	No Sponsor Protokol	
Peneliti Utama	dr. Ahyani	Sponsor	
Judul Peneliti	Polimorfisme gen transporter dopamin DAT (SLC6A3) pada kejadian sindrom ekstrapiramidal pasien skizofrenia yang mendapat terapi risperidon		
No Versi Protokol	2	Tanggal Versi	2 Februari 2021
No Versi PSP	2	Tanggal Versi	2 Februari 2021
Tempat Penelitian	RS Universitas Hasanuddin dan RS Jejaring di Makassar		
Jenis Review	<input type="checkbox"/> Exempted <input type="checkbox"/> Expedited <input checked="" type="checkbox"/> Fullboard Tanggal 16 Desember 2020	Masa Berlaku	Frekuensi review lanjutan
		5 Februari 2021 sampai 5 Februari 2022	
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 Lapor 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 prokol yang disetujui (protocol deviation / violation)
- Mematuhi semua peraturan yang ditentukan

Lampiran 4.

 RUMAH SAKIT UNHAS	SURAT IZIN PENELITIAN	
	Nomor: 2194/UN4.24.1.2/PT.01.04/2021	Tanggal 23 Februari 2021
FORMULIR 2	Kepada Yth Kepala Ruang Laboratorium Penelitian	
BIDANG PENELITIAN DAN INOVASI		
<p>Dengan hormat, Dengan ini menerangkan bahwa peneliti/ mahasiswa berikut ini:</p> <p>Nama : dr. Ahyani Muslimin NIM / NIP : C106216102 Institusi : Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin Makassar Kode penelitian : 210223_2</p> <p>Akan melakukan pengambilan data/ analisa bahan hayati:</p> <p>Terhitung : 23 Februari 2021 s/d 23 Mei 2021 Jumlah Subjek/Sample : 200 Jenis Data : Data Primer: PCR</p> <p>Untuk penelitian dengan judul: "Polimorfisme Gen Transporter Dopamin DAT (SLC6A3) pada Kejadian Sindrom Ekstrapiramidal Pasien Skizofrenia Yang Mendapat Terapi Risperidon" Harap dilakukan pembimbingan dan pendampingan seperlunya.</p> <p>Kepala Bidang Penelitian dan Inovasi</p> <p> dr. Muh. Firdaus Kasim, M.Sc NIP.198412012018073001</p> <p><i>Catatan: Lembaran ini diarsipkan oleh Bidang Penelitian dan Inovasi</i></p>		