

**PENGARUH EKSPRESI mRNA DAN KADAR PROTEIN GEN NQO2
TERHADAP KEJADIAN GANGGUAN PSIKOTIK
PADA PENYALAHGUNA METAMFETAMIN**



DANY HARIANTO LUDONG

NIM: C013172009

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN
PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

DISERTASI

**PENGARUH EKSPRESI mRNA DAN KADAR PROTEIN GEN NQO2 TERHADAP
KEJADIAN GANGGUAN PSIKOTIK PADA PENYALAGUNA
METAMFERTAMIN**

Disusun dan diajukan oleh

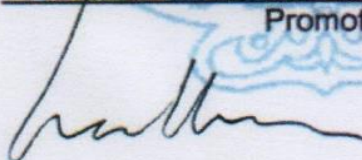
DANY HARIANTO LUDONG
C013172009

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Disertasi
pada tanggal 10 September 2020
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui
Komisi Penasehat,

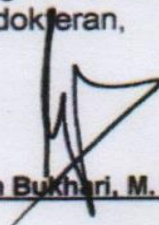


Prof. dr. A. Jayalangkara, Ph.D, Ph.D, Sp.KJ(K)
Promotor



Prof. dr. Mochammad Hatta, Ph.D, Sp.MK(K)
Ko-Promotor

Ketua Program Studi S3
Ilmu Kedokteran,

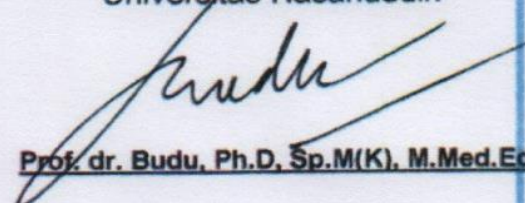


dr. Agussalim Bukhari, M. Med, Ph.D, Sp.GK (K)



Dr. dr. Sonny T. Lisal, Sp.KJ
Ko-Promotor

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



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



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
Jl. Perintis Kemerdekaan Kampus Tamalanrea Km. 10 Makassar 90245
Telp. (0411) 586010, 585836, 586200 Psw. 2767 Fax. (0411) 586297

SURAT PERNYATAAN NON PLEGIAT

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : **Dany Harianto Ludong**
No Pokok : C013172009
Program Pendidikan : Doktor (S3)
Program Studi : Ilmu Kedokteran

Menyatakan secara benar, jujur dan bertanggung jawab disertasi yang berjudul : Pengaruh Ekspresi mRNA dan Kadar Protein Gen NQO₂ terhadap Kejadian Gangguan Psikotik pada Penyalaguna Metamfetamin." adalah **asli bukan plagiat/bebas dari plagiat**


Jika dikemudian hari ternyata disertasi ini sebagian/seluruhnya mengandung unsur plagiat maka disertasi dibatalkan dan bersedia menerima sanksi hukum dari Fakultas maupun Universitas.

Demikian Surat Pernyataan ini dibuat tanpa tekan siapapun

Makassar, 12 Agustus 2020

Mahasiswa,




Dany Harianto Ludong

**PENGARUH EKSPRESI mRNA DAN KADAR PROTEIN GEN NQO2
TERHADAP KEJADIAN GANGGUAN PSIKOTIK PADA PENYALAHGUNA
METAMFETAMIN**

ARTIKEL INFO

ABSTRAK

Keywords:

Metamfetamin
Dopamin
Gen NQO2
Metamfetamin Psikotik

Latar belakang: Beberapa bukti menunjukkan bahwa faktor genetic berkontribusi terhadap kerentanan penyalah-gunaan narkotik seperti metamfetamin. Dopamin yang berlebihan akibat stimulasi metamfetamin, berubah menjadi dopamine kuinon yang selanjutnya terlibat dalam mekanisme gejala yang terkait dengan metamfetamin psikotik (MAP). Detoksifikasi kuinon dikatalisis oleh sekelompok protein yaitu kuinon oksidoreduktase (NQO) dan yang sudah teridentifikasi yaitu gen NQO1 dan NQO2. Penelitian ini mencoba untuk menjelaskan hubungan kerentanan genetic khususnya gen NQO2 pada klien penyalahguna metamfetamin. Di Indonesia penelitian ini belum pernah dilakukan.

Tujuan: Untuk menganalisis peranan Ekspresi mRNA melalui pemeriksaan Real Time PCR dan Kadar Protein melalui pemeriksaan Sandwich Elisa dari gen NQO2 yang berkontribusi terhadap gangguan Psikotik pada penyalahguna metamfetamin.

Metode: Dilakukan penelitian Kasus Kontrol terhadap 60 subyek, terdiri dari 30 subyek untuk kelompok kasus yaitu klien pengguna metamfetamin dengan gangguan psikotik sedangkan kelompok kontrol terdiri dari 30 subyek yang terbagi 15 subyek bukan pengguna dan 15 subyek pengguna metamfetamin tanpa gangguan psikotik.

Hasil: Sebanyak 60 sampel berhasil dilakukan pemeriksaan RT-PCR dan Sandwich Elisa. Sebelum dilakukan uji T antara kelompok kasus dan kontrol, maka terlebih dahulu dilakukan uji T pada kelompok kontrol antara sampel pengguna Metamfetamin yang tidak Psikotik dengan sampel bukan pengguna untuk Ekspresi mRNA dan Kadar Protein. Hasil Analisa Ekspresi mRNA diperoleh nilai Sig. (2-tailed) yaitu 0,774, lebih besar dari nilai $\alpha = 0,05$ ($>0,05$), sedangkan untuk pemeriksaan Kadar Protein Nilai Sig. (2-tailed) yaitu 0,894, berarti lebih besar dari nilai $\alpha = 0,05$ ($>0,05$). Ini berarti bahwa tidak ada perbedaan antara sampel pengguna metamfetamin yang tidak psikotik dengan yang bukan pengguna pada pemeriksaan Ekspresi mRNA dan Kadar protein untuk kelompok kontrol. Nilai mean/rata-rata pada ekspresi mRNA gen NQO2 pada kelompok kasus (7,463) lebih rendah dari kontrol(12,877). Selanjutnya dilakukan Uji T untuk ekspresi mRNA antara sampel pada kelompok kasus dan kontrol, untuk hasil Uji T pada penelitian ini yaitu sig.(2-tailed)=0,000 lebih kecil dari $p=0.05$ ($<0,05$), ini menunjukkan adanya perbedaan nilai pada kedua kelompok. Gambaran kurve ROC (Receiver Operating Characteristic) untuk menentukan titik potong (cut-off) yang bermakna pada Ekspresi mRNA antara kedua kelompok tersebut yaitu antara 9,28 sampai 9,73. Sedangkan untuk nilai mean/rata-rata pada "kadar protein" kelompok kasus(1,246), lebih rendah dari kontrol (3,657). Hasil analisa Uji T untuk Kadar Protein yaitu sig.(2-tailed) = 0,000, lebih kecil dari $p=0.05$, ini menunjukkan adanya perbedaan nilai kadar protein pada kedua kelompok. Gambaran ROC (Receiver Operating Characteristic) untuk menentukan titik potong (cut-off) yang bermakna untuk kadar protein antara kedua kelompok tersebut yaitu antara 0,49 sampai 0,55.

Kesimpulan: Penelitian ini menunjukkan bahwa ekspresi mRNA dan kadar protein gen NQO2 yang rendah berkontribusi pada etiologi psikosis yang terkait dengan penyalahgunaan metamfetamin.

INFLUENCE OF mRNA EXPRESSION AND PROTEIN LEVELS NQO2 GENE IN THE EVENT OF PSYCHOTIC DISORDERS IN METHAMPETAMINE ABUSE

INFO ARTICLES

ABSTRACT

Keywords:

Methamphetamine
Dopamine
Gene NQO2
Methamphetamine Psychotic

Background: Some evidence suggests that genetic factors contribute to susceptibility to abuse of narcotics such as methamphetamine. Excess dopamine, due to methamphetamine stimulation, converts to dopamine quinone which is further involved in the symptom mechanism associated with psychotic methamphetamine (MAP). Quinone detoxification is catalyzed by a group of proteins, namely quinone oxidoreductase (NQO), and has been identified namely the NQO1 and NQO2 genes. This study attempts to explain the relationship between genetic susceptibility, especially the NQO2 gene in methamphetamine abusing clients. In Indonesia this research has never been conducted.

Aim: To analyze the role of mRNA expression through real-time PCR and protein levels through the Elisa Sandwich examination of the NQO2 gene that contributes to psychotic disorders in methamphetamine abusers.

Method: A case control study was conducted on 60 subjects, consisting of 30 subjects for the case group, namely clients using methamphetamine with psychotic disorders, while the control group consisted of 30 subjects divided into 15 non-user subjects and 15 subjects using methamphetamine without psychotic disorders.

Results: A total of 60 samples were successfully examined RT-PCR and Sandwich Elisa. Before the T test between the case and control groups was carried out, the T test was first carried out in the control group between samples of non-psychotic Methamphetamine users and non-users for mRNA Expression and Protein Content. The results of the mRNA Expression Analysis showed that the Sig. (2-tailed), namely 0.774, greater than the alpha value = 0.05 (> 0.05), while the Sig. (2-tailed), namely 0.894, which means that it is greater than the alpha value = 0.05 (> 0.05). This means that there is no difference between samples of non-psychotic methamphetamine users and nonusers on mRNA expression and protein levels for the control group. The mean / average value of the mRNA expression of the NQO2 gene in the case group (7,463) was lower than that of the control (12,877). Furthermore, the T test for mRNA expression between the samples in the case and control groups, for the results of the T test in this study, namely sig. (2-tailed) = 0.000 smaller than $p = 0.05$ (< 0.05), this indicates a difference in value. in both groups. An overview of the ROC (Receiver Operating Characteristic) curve to determine a significant cut-off point on the mRNA expression between the two groups is between 9.28 and 9.73. Meanwhile, the mean / average value in the "protein content" of the case group (1.246) was lower than the control (3.657). The results of the T test analysis for protein levels, namely sig. (2-tailed) = 0.000, less than $p = 0.05$, this indicates a difference in the value of protein content in the two groups. ROC (Receiver Operating Characteristic) to determine a significant cut-off point for protein content between the two groups, namely between 0.49 and 0.55.

Conclusions: This study suggests that low mRNA expression and protein levels of the NQO2 gene contribute to the etiology of psychosis associated with methamphetamine abuse.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN USULAN PENELITIAN.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GRAFIK.....	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
Rumusan Masalah.....	6
1.2. Tujuan Penelitian.....	6
1.2.1. Tujuan Umum.....	6
1.2.2. Tujuan Khusus.....	6
1.3. Manfaat Penelitian.....	6
1.3.1. Manfaat Akademis.....	6
1.3.2. Manfaat Klinis.....	7
1.4. Hipotesis Penelitian.....	7

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 Adiksi.....	8
2.2 Narkotika	18
2.3 Metamfetamin.....	20
2.4 Dopamin	25
2.5 Psychotic Drug Induced	29
2.6 Gen NQO2	42
2.7 Tinjauan Ekspresi Gen	43
2.8 Enzym Linked Immunosorband Assay (ELISA).....	51
2.9. ELISA (<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>) SANDWICH.....	53
2.10 Dasar Pemikiran Variabel yang Diteliti	57
2.10.1 Kerangka Teori	58
2.10.2 Kerangka Konsep	59
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN.....	60
3.1 Desain Penelitian	60
3.2 Waktu dan Lokasi Penelitian	60
3.2.1 Waktu Penelitian.....	60
3.2.2 Lokasi Penelitian.....	60
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	61
3.3.1 Populasi	61
3.3.2 Sampel.....	61
3.3.3 Besar Sampel	61

3.3.4 Cara Pengambilan Sampel	63
3.3.5 Kriteria Seleksi	63
3.4 Jenis Data dan Instrumen Penelitian	65
3.4.1 Jenis Data	65
3.4.2 Instrumen Penelitian	66
3.5 Manajemen Penelitian	66
3.5.1 Pengumpulan Data	66
3.5.2 Teknik Pengolahan Data	67
3.5.3 Penyajian Data	67
3.5.4 Alur Penelitian	68
3.6 Etika Penelitian	69
BAB IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	70
I. HASIL PENELITIAN	70
A. Material dan Metode	70
B. Experimental Design	70
C. Karakteristik subjek berdasarkan umur dan jenis kelamin	71
D. Karakteristik subjek kasus berdasarkan penilaian BPRS	72
E. Hasil Pemeriksaan RT - PCR	73
F. Hasil Pemeriksaan SANDWICH ELISA	74
G. Analisa Data	75
a. Ekspresi mRNA Gen NQO2 pada pemeriksaan RT PCR	75
1. Uji T – Test	75

2. ROC (RECEIVER OPERATING CHARACTERISTIC) CURVE	77
b. Kadar Protein Gen NQO2 Pada Sandwich Elisa	78
1. T. Test.....	78
2. ROC (RECEIVER OPERATING CHARACTERISTIC) KURVE..	79
II. PEMBAHASAN.	80
A. Analisis Ekspresi mRNA Gen NQO2 Pada Pemeriksaan RT PCR..	89
B. Analisis Kadar Protein Pada Pemeriksaan Sandwich Elisa	93
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	97
KESIMPULAN.....	100
DAFTAR PUSTAKA.....	104
LAMPIRAN	114

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Prevalensi Penyalahgunaan Narkotika Di Indonesia	10
Tahun 2013 - 2017	
Tabel 2. Jumlah klien (pengguna) yang dirawat inap di Balai.....	11
Rehabilitasi BNN Baddoka Makassar Tahun 2013 – 2017	
Tabel 3. Karakteristik Demografis Residen Balai Rehabilitasi BNN....	12
Baddoka Makassar Tahun 2013-2017	
Tabel 4. Jumlah Residen Balai Rehabilitasi BNN Baddoka Makassar..	13
Tahun 2013-2017, Berdasarkan Karakteristik Kasus	
Tabel 5. Distribusi Subjek Berdasarkan Umur dan Jenis Kelamin.....	71
Tabel 6. Distribusi Karakteristik Subjek Kasus (n=30).....	71
Tabel 7. Karakteristik Subjek Kasus Berdasarkan Penilaian BPRS.....	72
Tabel 8a, 8b. Hasil Pemeriksaan ekspresi mRNA gen NQO2 pada.....	73
RT PCR	
Tabel 9a, 9b. Hasil Pemeriksaan Kadar Protein Gen NQO2 dengan...	74
Sandwich Elisa	

DAFTAR GRAFIK

Grafik 1. Gambaran Jumlah Residen di Balai Rehabilitasi.....	11
BNN Baddoka Makassar, Tahun 2013 – 2017	
Grafik 2. Gambaran Jumlah Residen di Balai Rehabilitasi BNN.....	13
Baddoka Makassar Tahun 2013 - 2017 berdasarkan Zat yang Digunakan	
Grafik 3. Kompilasi Jumlah Residen di Balai Rehabilitasi BNN.....	14
Baddoka Makassar Tahun 2013 - 2017 berdasarkan Zat yang Digunakan	
Grafik 4. Jumlah Kasus MAP pada Residen rawat inap di Balai.....	14
Rehabilitasi BNN Baddoka Makassar, Tahun 2013-2017	

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Regulasi dari Ekspresi Gen.....	49
Gambar 2. ELISA.....	52
Gambar 3. Sandwich ELISA.....	56
Gambar Kerangka Teori.....	58
Gambar Kerangka Konsep.....	59

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyalahgunaan metamfetamin saat ini telah menjadi masalah besar dan berkembang menjadi masalah internasional. Menurut **United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC)**, metamfetamin adalah salah satu zat yang berbahaya dan menduduki peringkat ke dua setelah ganja/kanabis nomor satu dari 20 jenis zat yang sering disalahgunakan (44). Prevalensi penyalahgunaan narkotika di dunia sejak tahun 2006 hingga 2013 mengalami peningkatan(44)

Secara absolut, diperkirakan ada sekitar 167 hingga 315 juta orang penyalahguna dari populasi penduduk dunia yang berumur 15-64 tahun yang menggunakan narkoba minimal sekali dalam setahun di tahun 2013 (44)

Dalam lima tahun terakhir terindikasi tren jenis amfetamin menurun sekitar 15% di berbagai negara, sementara itu penggunaan ekstasi dilaporkan stabil. Namun, ada yang meningkat drastis (158%) dalam lima tahun terakhir yaitu konsumsi jenis metamfetamin (44)

Penyalahguna metamfetamin dapat pula menyebabkan gejala psikotik yang mirip dengan skizofrenia (Schizophrenia-like Psychosis)

tetapi terdapat pula penyalahguna metamfetamin yang tidak menyebabkan gejala psikotik (2)

Banyak studi epidemiologi yang telah mempelajari faktor genetik yang terkait dengan penyalahgunaan metamphetamine dan dampak yang ditimbulkannya, terutama metamphetamine-induced psychosis dan skizofrenia(1)

Sebagai rujukan dari beberapa penelitian terdahulu yang memberi kontribusi pada penelitian kami, maka ada empat sumber rujukan yang dapat kami kemukakan yaitu:

1. *RESEARCH ARTICLE (Addiction Biology (June 2005) 10, 145 – 148 “Functional polymorphism of the NQO2 gene is associated with methamphetamine psychosis” (Ohgake S at al)*
2. *Oxidative stress in schizophrenia: a case–control study on the effects on social cognition and neurocognition (Cristina Gonzalez-Liencre, at all, 2014)*
3. *“Amphetamine psychosis: a model for studying the onset and course of psychosis” (Daniel F Hermens, at all) MJA 2009; 190: S22–S25*
4. *REVIEW ARTICLE
Published: 22 July 2014 HUMAN NEUROSCIENCE doi: 10.3389/fnhum.2014.00537
“The neurobiology of methamphetamine induced psychosis” Jennifer H. Hsieh*, Dan J. Stein and Fleur M. Howells*
Department of Psychiatry and Mental Health, University of Cape Town, Western Cape, South Africa*

Banyak yang menemukan bahwa klien dengan penyalahgunaan metamfetamin memiliki resiko tinggi dan kerentanan menjadi psikotik (40 – 60)% dibandingkan dengan penyalahgunaan zat lain (44).

Metamfetamin adalah salah satu jenis narkotika yang bersifat stimulant, bila dikonsumsi akan mempengaruhi seluruh bagian otak khususnya pada Sistem Limbik yaitu Nucleus Accumbens dan Ventral Tegmental Area untuk mengaktivasi dopamine (DA), kemudian dopamin dilepaskan dari tempat penyimpanannya di vesikuler ke sitoplasma sehingga jumlah DA sangat meningkat di otak (13). Selanjutnya DA dapat melakukan auto-oksidasi untuk menghasilkan DA-Quinones (24). DA-Quinones ini adalah molekul yang sangat reaktif dan mudah menghasilkan Semiquinones yang tidak stabil dengan proses reduksi. Semiquinones masuk ke dalam Siklus Redoks bersama-sama dengan molekul oksigen membentuk Spesies Oksigen yang sangat Reaktif (ROS) (24). Kemudian meningkatnya ROS ini yang menyebabkan terjadinya Stress Oksidatif. Sehingga dikatakan bahwa Stress Oksidatif inilah yang berperan penting dalam mekanisme kerja MAP, dimana hal ini dibuktikan dengan keterlibatan DA-Quinones dalam mekanisme kerja MAP yang menginduksi terjadinya Neurotoksisitas hingga Psikosis pada manusia (10, 16)

Beberapa penulis telah melaporkan peningkatan level indikator stres oksidatif malondialdehid (MDA) dan nitrat oksida (NO), bersama

dengan tingkat yang lebih rendah dari molekul antioksidan Glutathione (GSH) pada klien psikotik skizofrenia dibandingkan dengan kontrol yang sehat (24)

Penelitian lain menunjukkan dalam penelitian post-mortem bahwa pasien skizofrenia memiliki stres oksidatif yang lebih tinggi di anterior cingulate cortex (ACC), wilayah otak yang terlibat dalam emosi dan proses sosial (54).

Neurotropik endogen seperti neurofintrin 4/5 (NT4 / 5) baru-baru ini telah terbukti diterapkan dalam pengaturan antioksidan di sel saraf (84). Beberapa laporan telah menyelidiki bagaimana NT4 / 5 mempengaruhi gangguan neuropsikiatri, bahwa peningkatan NT4 / 5 terjadi sebagai mekanisme kompensasi untuk menangani stres oksidatif pada neuron dopaminergik (86)

DA-Quinones dalam keadaan normatif akan didetoksifikasi oleh gen yang dikatalisis oleh golongan protein Quinoneoxidoreductase (NQOs) (24,25). Pada manusia, bukti genetik menunjukkan bahwa Quinoneoxidoreductase (NQOs) mempunyai empat lokus gen, dimana dua lokus gen ini telah dikenali sebagai cytosolic NAD(P) H-quinone oxidoreductase 1 (NQO1) dan NRH quinoneoxidoreductase 2 (NQO2) (17, 27).

Dalam suatu artikel penelitian yang dilakukan di Jepang oleh: Ohgake, S., dan kawan-kawan (2005) dengan judul "*Functional*

polymorphism of the NQO2 gene is associated with methamphetamine psychosis”, dimana dalam penelitian tersebut didapati persentase (11,7%) D/D gen NQO2 pada pasien dengan type psikosis berlanjut adalah sekitar dua kali lipat lebih tinggi dari kontrol (4,8%) (24). Di sisi lain, penelitian ini menunjukkan bahwa polimorfisme (Pro187Ser) NQO1, dimana gen ini tidak berhubungan dengan penyalahgunaan MAP. Gen NQO1 terbukti menjadi faktor resiko terjadinya kanker Payudara, Paru dan Leukemia (24).

Dalam penelitian ini kami akan melanjutkan apa yang telah diteliti oleh Ohgake dan kawan-kawan (tentang polimorfisme gen NQO2), dimana kami akan melihat pengaruh ekspresi mRNA dan kadar protein gen NQO2 terhadap timbulnya gangguan psikotik pada pengguna metamfetamin (24).

Penelitian ini dilaksanakan di Balai Rehabilitasi Badan Narkotika Nasional Baddoka yang terletak di kota Makassar, Provinsi Sulawesi Selatan, dimana operasional Balai Rehabilitasi ini dikelola oleh BNN Indonesia. Keberadaan Balai Rehabilitasi ini adalah sebagai langkah nyata pemerintah untuk menambah fasilitas layanan rehabilitasi bagi penyalah guna dan / atau pecandu Narkotika sesuai dengan Undang Undang Nomor 35 Tahun 2009 Tentang Narkotika (Pasal 4 butir d : menjamin pengaturan upaya rehabilitasi medis dan sosial bagi penyalah guna dan pecandu narkotika) (33).

Rumusan Masalah

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

“Apakah terdapat pengaruh ekspresi mRNA dan kadar protein gen NQO2 terhadap timbulnya gejala psikotik akibat penyalahgunaan metamfetamin?”

1.2 Tujuan Penelitian

1.2.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dalam penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh gen NQO2 terhadap timbulnya gejala psikotik akibat penyalahgunaan metamfetamin.

1.2.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dalam penelitian ini adalah untuk menentukan ekspresi mRNA dan kadar protein gen NQO2 yang dapat menyebabkan timbulnya gejala psikotik akibat penyalahgunaan metamfetamine.

1.3 Manfaat Penelitian

1.3.1 Manfaat Akademis

Manfaat akademis penelitian ini adalah sebagai sumber informasi bagi para praktisi kesehatan mengenai faktor genetik dalam penyalahgunaan metamfetamin yang menyebabkan terjadinya psikotik.

1.3.2 Manfaat Klinis

Manfaat teoritis penelitian ini adalah:

1. Sebagai bahan masukan bagi pihak instansi yang berwenang untuk digunakan sebagai dasar pertimbangan dalam memutuskan kebijakan-kebijakan kesehatan, khususnya dalam menanggulangi penyalahgunaan metamfetamin.
2. Sebagai kontribusi bagi bertambahnya ilmu pengetahuan, kompetensi, dan pengalaman berharga bagi peneliti dalam melakukan penelitian kesehatan pada umumnya, dan terkait tentang aspek genetik penyalahgunaan metamfetamin pada khususnya.
3. Sebagai acuan bagi peneliti-peneliti selanjutnya yang berminat melakukan penelitian mengenai aspek genetik pada penyalahgunaan metamfetamin.

1.4 Hipotesis Penelitian

Terdapat kontribusi ekspresi mRNA dan kadar protein pada gen NQO2 terhadap timbulnya gangguan psikotik pada penyalahguna metamfetamin.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Adiksi

Adiksi adalah penyakit otak primer yang ditandai dengan gambaran karakteristik berupa:

- a. Adanya perilaku kompulsif.
- b. Akan terus menggunakan zat dengan mengabaikan segala konsekuensi negatif yang akan dialaminya.
- c. Menyebabkan terjadinya perubahan struktur dan fungsi otak secara menetap (23)

Menurut PPDGJ III / ICD X: Adiksi adalah: "Gangguan Mental dan Perilaku Akibat Penggunaan Zat Addiktif.

Sedangkan menurut "Asam 2011", adiksi adalah: "Penyakit otak primer, kronis pada fungsi kenikmatan, motivasi dan ingatan yang saling berhubungan. Disfungsi yang saling berhubungan ini secara karakteristik akan bermanifestasi pada aspek biologi, psikologi, sosial dan spiritual" (23).

Bila seorang pecandu mencoba mengurangi atau menghentikan penggunaan zat psikoaktif tersebut maka ia akan mengalami sejumlah gejala fisik maupun mental, sesuai dengan jenis zat yang biasa digunakannya (13). NIDA (National Institute on Drug Abuse) memberikan defenisi bahwa adiksi adalah suatu penyakit kronis dan mudah kambuh

yang ditandai dengan dorongan kompulsif untuk mencari dan menggunakan zat, walaupun memiliki konsekuensi berbahaya (23)

Prevalensi penyalahgunaan narkoba di dunia sejak tahun 2006 hingga 2013 mengalami peningkatan (32). Secara absolut, diperkirakan ada sekitar 167 hingga 315 juta orang penyalahguna dari populasi penduduk dunia yang berumur 15-64 tahun yang menggunakan narkoba minimal sekali dalam setahun di tahun 2013.

Penggunaan zat psikoaktif terdapat pada semua kelompok umur, pada kedua gender, pada semua golongan etnik, dan pada semua tingkat sosial ekonomi (13). Di Indonesia data Prevalensi Penyalahguna Narkotika tahun 2017 adalah 3.713.176 juta jiwa (1,77%) pada usia 10 – 59 tahun yang terbagi:

Berdasarkan Jenis Pemakaian:

- 1,9 Juta yang Coba Pakai
- 920 Ribu yang Teratur Pakai
- 547 Ribu yang Pecandu

Berdasarkan Jenis Kelamin terdiri dari:

- Pria: 72% (2.376.000 orang)
- Perempuan: 28% (924.000 orang)

Berdasarkan Pekerjaan terbagi:

- Pelajar: 24% (810.267 orang)
- Pekerja: 59% (1.991.909 orang)
- Populasi Umum: 17% (573.939 orang)

Tabel 1. Prevalensi Penyalahguna Narkotika di Indonesia Tahun 2017

DATA PREVALENSI PENYALAHGUNA NARKOTIKA DI 34 PROVINSI HASIL PENELITIAN PUSLITKES UI DAN BNN TAHUN 2017				
No	Provinsi	Jumlah Pengguna	Angka Prevalensi (%)	Populasi (10-59 thn)
1	DKI Jakarta	286.722	3,34	7.800.600
2	Sumatera Utara	282.323	2,53	10.137.500
3	Kalimantan Timur	48.302	2,12	2.071.436
4	Jambi	58.494	2,02	2.626.200
5	Kalimantan Tengah	42.879	1,98	1.967.200
6	Kalimantan Selatan	65.549	1,97	3.025.600
7	Sulawesi Selatan	133.503	1,95	6.237.800
8	Lampung	128.529	1,94	6.028.700
9	Riau	100.556	1,87	4.893.700
10	Jawa Barat	710.030	1,83	35.242.100
11	Banten	187.488	1,83	9.296.400
12	NTB	70.310	1,80	3.556.800
13	Sumatera Barat	73.274	1,78	3.748.200
14	Jawa Timur	541.373	1,72	28.622.000
15	Kepulauan Riau	29.194	1,71	1.556.300
16	Sulawesi Utara	33.711	1,71	1.789.600
17	Sulawesi Tengah	40.253	1,70	2.154.000
18	Sulawesi Barat	17.896	1,70	958.100
19	Papua	46.741	1,70	2.505.000
20	Aceh	69.335	1,69	3.727.800
21	Bengkulu	26.529	1,68	1.436.700
22	Papua Barat	12.337	1,64	685.700
23	Bali	55.593	1,62	3.128.300
24	Maluku	21.530	1,59	1.230.500
25	Sulawesi Tenggara	31.914	1,58	1.838.300
26	Kalimantan Barat	62.066	1,57	3.592.900
27	Maluku Utara	14.500	1,52	864.800
28	Bangka Belitung	17.496	1,49	1.065.500
29	Sumatera Selatan	93.418	1,40	6.053.500
30	DI Yogya	35.170	1,19	2.691.400
31	Gorontalo	11.269	1,19	860.600
32	Jawa Tengah	312.605	1,16	24.490.200
33	Kalimantan Utara	13.214	1,07	1.127.864
34	NTT	39.624	0,99	3.639.100
INDONESIA		3.713.726	1,77	190.650.400

Berikut ini adalah hasil survei epidemiologis tentang data karakteristik kasus dan upaya penanggulangan rehabilitasi narkotika bagi

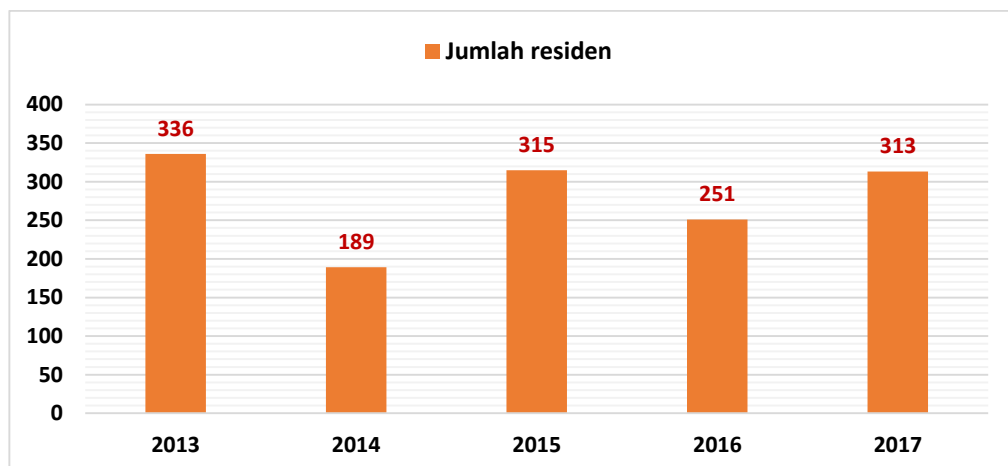
klien yang mengalami ketergantungan narkoba yang dirawat inap di Balai Rehabilitasi BNN Baddoka Makassar.

Adapun data-data survei tersebut meliputi: Jumlah residen, karakteristik demografi, jenis zat dan kasus psikotik yang timbul khusus pada pengguna metamfetamin dari tahun 2013 sampai 2017.

Tabel 2. Jumlah klien (pengguna) yang dirawat inap di Balai Rehabilitasi BNN Baddoka Makassar Tahun 2013 – 2017

Periode (Tahun)	Residen (n)
2013	336
2014	189
2015	315
2016	251
2017	313
Total	1404

Sumber: Data Sekunder Rekam Medik Balai Rehabilitasi BNN Baddoka Makassar



Grafik 1. Gambaran Jumlah Klien di Balai Rehabilitasi BNN Baddoka Makassar, Tahun 2013 – 2017

Tabel 3. Karakteristik Demografis Klien Balai Rehabilitasi BNN

Baddoka Makassar Tahun 2013 - 2017

Variabel	Kategori	n (N=1404)	%
Jenis Kelamin	Laki-laki	1288	92
	Perempuan	116	8
Usia	< 17 thn	165	12
	17-50 thn	1228	87
	> 50 thn	11	1
Status pernikahan	Menikah	553	39
	Belum menikah	767	55
	Cerai	84	6
Tingkat pendidikan	SD	73	5
	SMP	321	23
	SMA	857	61
	S1	153	11
Pekerjaan	PNS	80	6
	Non PNS	627	44
	Tidak Bekerja	697	50
Status hukum	Compulsory	290	21
	Non Compulsory	1114	79
Domisili	Sulsel	690	49
	Luar Sulsel	714	51

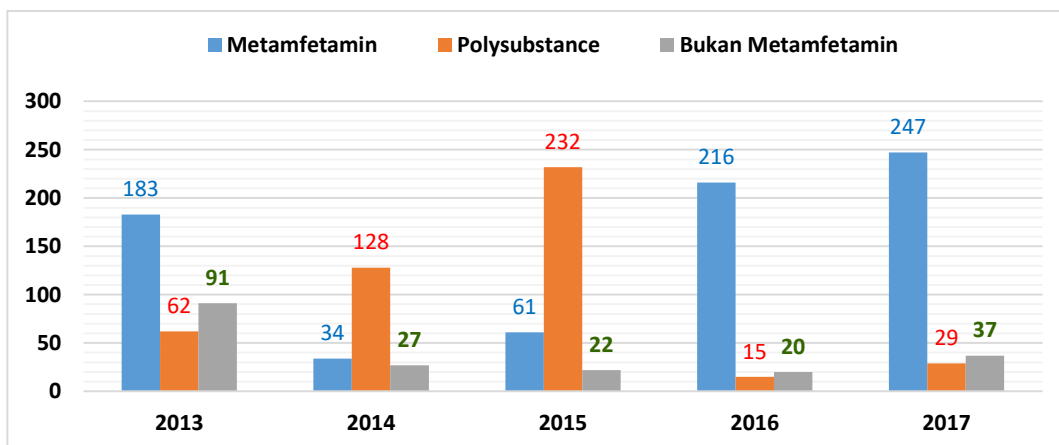
Sumber: Data Sekunder Rekam Medik Balai Rehabilitasi BNN Baddoka Makassar

Tabel 4. Jumlah Klien Balai Rehabilitasi BNN Baddoka Makassar
Tahun 2013 - 2017, *Berdasarkan Karakteristik Kasus*

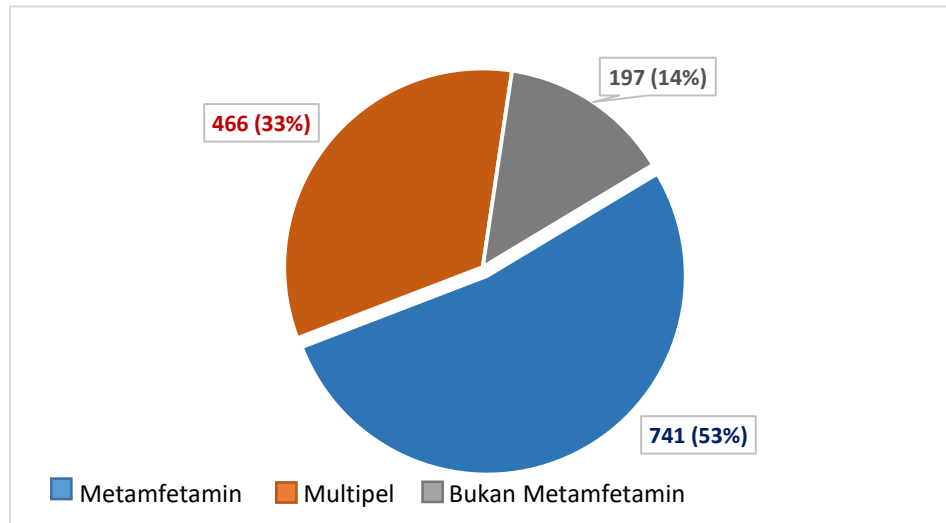
Variabel	Kategori	n (N=1404)	%
Zat yang digunakan	1. Metamfetamin	741	53
	2. Polysubstance	466	33
	3. Bukan Metamfetamin	197	14
Kasus Psikotik MAP		189	26

Data menunjukkan bahwa jumlah Residen Balai Rehabilitasi BNN Baddoka Makassar berdasarkan karakteristik kasus yaitu zat yang paling banyak digunakan adalah amfetamin sebesar 53% dan angka kejadian kasus psikotik akibat menggunakan amfetamin sebesar 26%. Karakteristik tersebut secara terperinci setiap tahunnya dapat dilihat pada grafik-grafik berikut ini.

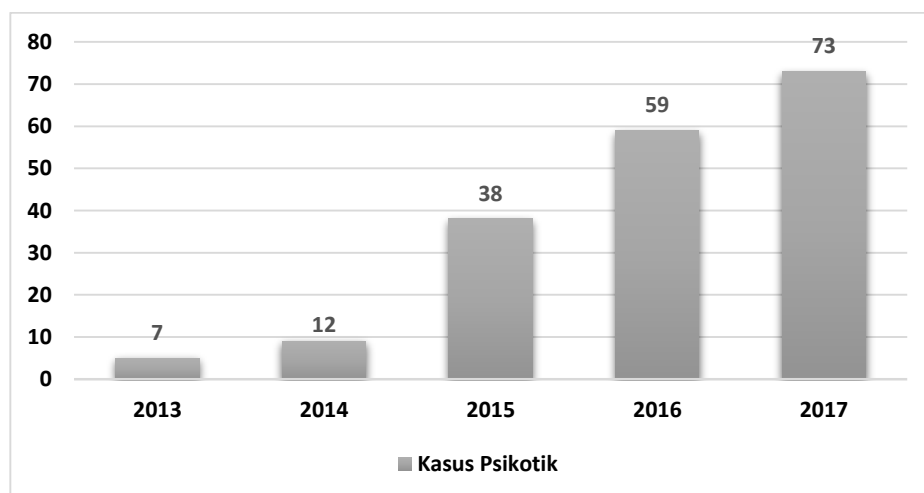
Grafik 2. Gambaran Jumlah Klien di Balai Rehabilitasi BNN Baddoka Makassar Tahun 2013 - 2017 berdasarkan *Zat yang Digunakan*



Grafik 3. Kompilasi Jumlah Klien di Balai Rehabilitasi BNN Baddoka Makassar Tahun 2013 - 2017 berdasarkan **Zat yang Digunakan**



Kompilasi Jumlah Residen di Balai Rehabilitasi BNN Baddoka Makassar, Tahun 2013-2017 berdasarkan Zat yang Digunakan, menunjukkan bahwa ditahun 2016 dan 2017 penggunaan zat jenis metamfetamin adalah paling banyak, berbeda di tahun 2015, dimana penggunaan polysubstance yang terbanyak.



Grafik 4. Jumlah **Kasus MAP** pada Klien rawat inap di Balai Rehabilitasi BNN Baddoka Makassar, Tahun 2013-2017

Zat psikoaktif menyebabkan perubahan perilaku, perasaan, pikiran dan persepsi karena berpengaruh pada satu atau lebih neurotransmitter. Semua zat psikoaktif mempengaruhi dopamine pada VTA, NAc, dan korteks prefrontal (PFC). VTA dan NAc mengandung beberapa tipe sel dan tiap tipe sel bereaksi berbeda terhadap zat psikoaktif yang berbeda.¹ Zat psikoaktif adalah bahan kimia yang bekerja pada sistem komunikasi otak dan meniru atau mengganggu cara-cara sel saraf mengirim, menerima dan memproses informasi secara normal (15).

Otak berkomunikasi di semua bagian otak dengan cara yang sama. Daerah otak yang banyak terlibat dalam proses adiksi adalah batang otak, prefrontal korteks dan sistim limbik. Sistim limbik menghubungkan sejumlah struktur otak yang mengendalikan dan mengatur kemampuan untuk merasa senang. Sebagai tambahan, sistim limbik bertanggung jawab atas persepsi dari emosi yang lain, baik hal positif maupun negatif. Serta memproses informasi dari panca indera (15).

Sirkuit di dalam sistim limbik memegang peranan penting dalam berkembangnya adiksi. Semua rasa senang secara garis besar berhubungan dengan neurotransmitter dopamin. Semua penyalahgunaan zat psikoaktif menasar kepada sistem limbik sehingga membanjirnya dopamin dan atau neurotransmitter lainnya. Stimulasi yang berlebihan menghasilkan efek-efek euforia yang dicari

oleh penyalahguna zat psikoaktif dan mensugesti mereka untuk mengulangi perilaku tersebut (15).

Adiksi terhadap zat psikoaktif dipandang sebagai suatu adaptasi yang bersifat regresi dan menyenangkan. Menurut Melani Klein, pada garis besarnya, pandangan psikoanalisis adiksi dibedakan menjadi dua golongan. Golongan pertama yang berpendapat bahwa adiksi terjadi akibat hambatan atau penyimpangan perkembangan psikoseksual yang disebabkan oleh proses identifikasi anak laki-laki terhadap ayahnya tidak terjadi sebagaimana yang diharapkan. Golongan kedua yang berpendapat bahwa adiksi terjadi karena adanya depresi yang bersumber pada hubungan ibu dan anak pada usia dini yang kurang hangat (9, 15).

Perilaku regresif terjadi sebagai akibat konflik tidak sadar antara libido, homoseksualitas dan agresivitas. Freud mengemukakan pendapatnya bahwa masturbasi merupakan suatu kebiasaan yang ia namakan primal addiction, dan bahwa adiksi terhadap alkohol, tembakau atau morfin sebagai pengganti masturbasi. Freud berpendirian bahwa adiksi adalah suatu perilaku regresif sampai kepada oterotisme infantile yang dihayati sebagai hal yang menyenangkan (pada saat intoksikasi) yang diikuti perasaan tidak menyenangkan (pada waktu timbul gejala putus zat). Perasaan ini menimbulkan kecemasan yang akan mendorong yang bersangkutan mengulangi penggunaan zat psikoaktif (9).

Meerloo dan Rado mengemukakan adanya tiga factor yang berasal dari bawah sadar (unconscious) yang mendorong terjadinya adiksi, yaitu : ketagihan akan pengalaman ekstasi, dorongan untuk menghancurkan diri sendiri (self-destruction) dan adanya fiksasi oral yang belum terselesaikan (9).

Wurmster berpendapat bahwa opioda dipilih oleh penggunanya karena dapat mengatasi perasaan marah, malu, dan perasaan ditolak. Sedatif-hipnotik dipilih oleh penggunanya karena dapat mengatasi ketegangan dan ketakutan yang berkaitan dengan kedekatan manusiawi, yaitu takut pada ketergantungan atau keintiman dengan seseorang. Kokain dipilih oleh pengguna yang energetik karena dapat meningkatkan semangat, harga diri dan meningkatkan ambang frustrasi. Sebaliknya, kokain dipilih oleh pengguna yang tidak energetic untuk mengatasi rasa letih, rasa jemu dan depresi (9).

Menurut Wieder dan Kaplan, motivasi yang dominan untuk menggunakan zat psikoaktif bukan untuk memperoleh euphoria, tetapi untuk mengurangi rasa tertekan yang tidak dapat diatasi oleh usahanya sendiri tanpa menggunakan zat psikoaktif. Zat psikoaktif bertindak sebagai objek eksternal yang dibutuhkan oleh penyalahguna supaya bisa tercapai keseimbangan mental (9, 15). Jenis zat psikoaktif yang dipakai dipilih sesuai kebutuhan internal.

Teori adiksi yang rasional menurut Becker & Murphy menyiratkan bahwa konsumsi barang adiktif saat ini dipengaruhi oleh baik harga sekarang, masa lalu dan masa depan. Dalam teori ini, kecanduan dipahami sebagai kebiasaan yang kuat. Kebiasaan ini dijelaskan secara analitis oleh konsep modal konsumsi (Suatu variabel persediaan yang menjelaskan riwayat konsumsi konsumen)(12). Menurut teori, bahwa masa lalu akan mempengaruhi konsumsi sekarang karena mekanisme umpan balik melalui modal konsumsi. Teori ini juga memprediksi bahwa pecandu akan memprediksi masa depan dimana mereka akan menyesuaikan konsumsinya, ketika mengantisipasi perubahan harga di masa depan. Jika itu agen mengharapkan harga akan naik di masa depan, mereka diharapkan mulai mengurangi konsumsi dengan segera, dan jika pengurangan diantisipasi, mereka diharapkan meningkatkan konsumsi. Konsekuensinya, teori memprediksi ketertinggalan dan memimpin berkorelasi antara harga dan konsumsi (12).

2.2 Narkotika

“Narkotika atau narkoba adalah zat atau obat yg berasal dari tanaman atau bukan tanaman baik sintesis maupun semi sintetis yg dapat menyebabkan penurunan atau perubahan kesadaran, hilangnya rasa, mengurangi sampai menghilangkan rasa nyeri dan dapat menimbulkan ketergantungan” (33)

Menurut UU RI nomor 22 tahun 1997 tentang narkoba, bahwa narkoba adalah zat atau obat yang berasal dari tanaman atau bukan tanaman baik sintetis maupun semi sintetis yang dapat menyebabkan penurunan atau perubahan kesadaran, hilangnya rasa, mengurangi sampai menghilangkan rasa nyeri, dan dapat menimbulkan ketergantungan, yang dibedakan ke dalam golongan-golongan sebagaimana terlampir dalam Undang-undang ini atau yang kemudian ditetapkan dengan Keputusan Menteri Kesehatan.

Narkoba berdasarkan efeknya yaitu:

1. Golongan Depresant: Adalah jenis narkotika yang berfungsi mengurangi aktifitas fungsional tubuh. Jenis ini membuat pemakainya tertidur dan tidak sadarkan diri, contoh: opiodia (morfin, heroin/putauw, kodein), sedatif (penenang), hipnotik (obat tidur), tranquilizer (anti cemas)
2. Bersifat Stimulant: Adalah jenis narkotika yang dapat merangsang fungsi tubuh. Jenis ini membuat pemakainya menjadi lebih aktif, merasa sangat gembira dalam sementara waktu, segar, dan bersemangat. contoh: kokain, metamfetamin, ekstasi
3. Bersifat Halusinogen: Adalah narkotika yang dapat menimbulkan halusinasi yang bersifat mengubah perasaan dan pikiran dan seringkali menciptakan daya pandang yang berbeda sehingga seluruh perasaan dapat terganggu. contoh : kanabis (ganja), lsd. (13, 33, 46).

Prevalensi penyalahgunaan narkotika di dunia sejak tahun 2006 hingga 2013 mengalami peningkatan (32). Secara absolut, diperkirakan ada sekitar 167 hingga 315 juta orang penyalahguna dari populasi penduduk dunia yang berumur 15-64 tahun yang menggunakan narkoba minimal sekali dalam setahun di tahun 2013 (32, 33).

Dalam lima tahun terakhir terindikasi tren jenis ekstasi menurun sekitar 15% di berbagai negara, sementara itu penggunaan amfetamin dilaporkan stabil. Namun, ada yang meningkat drastis (158%) dalam lima tahun terakhir yaitu konsumsi jenis metamfetamin(32).

2.3 Metamfetamin

Metamfetamin atau nama jalannya “shabu”, adalah salah satu jenis zat yang berbahaya dan menduduki peringkat kedua dari 20 jenis zat yang sering disalahgunakan. Penggunaan metamfetamin saat ini telah menjadi masalah besar dan berkembang menjadi masalah internasional(32, 33).

Penyalahgunaan metamfetamin dapat pula menimbulkan gejala psikotik yang mirip dengan skizofrenia (Schizophrenia-like Psychosis) tetapi terdapat pula penyalahguna metamfetamin yang tidak menimbulkan gejala psikotik (13, 45).

Banyak studi epidemiologi yang telah mempelajari faktor genetik yang terkait dengan penyalahgunaan metamphetamine dan dampak

yang ditimbulkannya, terutama metamphetamine-induced psychosis dan skizofrenia (7, 10, 13).

Banyak yang menemukan bahwa pasien dengan penyalahgunaan metamfetamin memiliki resiko tinggi dan kerentanan menjadi psikotik (40 – 60) % dibandingkan dengan penyalahgunaan zat lain (31, 32, 33).

Etiologi Psikotik dan skizofrenia masih kompleks, walaupun model yang diusulkan telah mengidentifikasi faktor genetik dan patogen lingkungan sebagai faktor risiko penting (7, 8, 10).

Sampai saat ini, model ATS (Amphetamine Tipe Stimulan) sebagai penyakit masih kurang dimanfaatkan, sehingga ini memiliki potensi untuk mengungkapkan elemen neurobiologis sebagai kunci psikosis, skizofrenia dan episode terkait. Ada kemungkinan pendekatan yang sama dapat digunakan pada orang muda yang diketahui berisiko gangguan penyakit tersebut, dengan menginformasikan model yang melibatkan risiko lingkungan atau genetik lainnya (7, 10).

Penggunaan stimulan jenis amfetamin (ATSs) adalah contoh patogen lingkungan, karena diketahui memicu penyakit seperti psikotik, skizofrenia dan maniak (16, 18).

Metamfetamin memiliki potensi tinggi untuk penyalahgunaan dan ketergantungan dengan mengaktifkan system umpan balik secara psikologis yang memicu pelepasan dopamin, norepinefrin, dan serotonin

dalam otak. Amfetamin oleh FDA disetujui untuk pengobatan ADHD dan obesitas, dipasarkan di Amerika Serikat di bawah nama merek dagang Desoxyn (28, 30). Metamfetamin secara ilegal disintesis dan kemudian dijual dalam bentuk kristal menyerupai pecahan kecil yang tidak berbau, kristal pahit; mengarah ke julukan sehari-hari "Metamfetamin". Setelah periode penggunaan berat, juga dikenal sebagai "bingung", yang biasanya berlangsung beberapa hari atau bahkan berminggu-minggu, sindrom putus zat yang berlangsung hingga beberapa hari dapat terjadi, dan menimbulkan gejala depresi, kelelahan, tidur berlebihan dan nafsu makan meningkat. Penyalahgunaan kronik metamfetamin dapat menyebabkan gangguan psikiatri kronik, gangguan kognitif, serta berhubungan dengan risiko penyakit Parkinson. Sebagai hasil dari neurotoksisitas metamfetamin-induksi ke neuron dopaminergik, penyalahgunaan kronis juga dapat menyebabkan gejala yang menetap di luar periode putus zat selama berbulan-bulan, dan bahkan hingga satu tahun (6, 10, 24).

Penelitian telah menemukan 20% pecandu metamfetamin mengalami psikosis yang menyerupai skizofrenia yang berlangsung lebih lama daripada enam bulan pasca penggunaan metamfetamin; psikosis amphetamine ini dapat resisten terhadap pengobatan tipikal (Barr, 2006). Selain gangguan psikologis, kerusakan fisik, terutama terdiri dari kerusakan kardiovaskular, dapat terjadi dengan penyalahgunaan kronis atau overdosis akut (8, 13) .

Metamfetamin sangat adiktif. Sementara putus zat itu sendiri mungkin tidak berbahaya, gejala putus zat adalah umum dengan penggunaan berat dan kekambuhan sering terjadi. Metamfetamin-induksi hyperstimulasi dari jalur umpan balik menimbulkan kenikmatan. Ada kemungkinan setiap hari pemberian asam amino L-tirosin dan L-5HTP / triptofan dapat membantu dalam proses pemulihan dengan membuatnya lebih mudah bagi tubuh untuk mengembalikan kekurangan dopamin, norepinefrin, dan serotonin (16). Meskipun studi melibatkan Penggunaan asam amino ini telah menunjukkan beberapa keberhasilan, metode pemulihan ini belum terbukti konsisten efektif. Hal ini menunjukkan bahwa mengambil asam askorbat sebelum menggunakan metamfetamin dapat membantu mengurangi toksisitas akut ke otak, seperti tikus yang diberi seperti manusia yang setara 5–10 mg asam askorbat 30 menit sebelum dosis metamfetamin toksisitas diberikan, namun ini mungkin akan sedikit berguna dalam memecahkan masalah perilaku serius lainnya terkait dengan penggunaan metamfetamin dan kecanduan yang dialami banyak pengguna (16). Dosis besar asam askorbat juga menurunkan pH urin, mengurangi waktu paruh eliminasi methamphetamine dan dengan demikian mengurangi durasi tindakan (26).

Psikosis Amfetamin tipe Stimulan (ATS) terkait dianggap paling jelas dengan penggunaan metamfetamin. Awal-awal penggunaan ATS, biasanya terjadi pada usia pertengahan ke-akhir remaja, memprediksi masalah kemudian dan meningkatkan kemungkinan berkembangnya

psikosis (7, 13) Telah lama diakui bahwa penggunaan obat tersebut dapat menghasilkan gejala-gejala psikotik bahkan pada orang yang tidak memiliki riwayat gangguan psikotik primer (pengguna ATS) sangat beresiko tinggi untuk mengalami gangguan psikotik, dengan estimasi prevalensi psikosis 11 kali lebih tinggi daripada populasi umum. Dibandingkan dengan bahan lain, methamphetamine sangat neurotoksik, dan penggunaannya dapat menyebabkan kerusakan jangka panjang, dengan efek merusak pada fungsi kognisi (7, 13, 24, 25). Bahkan setelah psikosis ATS terjadi, maka selanjutnya kekambuhan dari gangguan psikotik dapat terjadi dikemudian hari walaupun tanpa menggunakan ATS. Seperti paparan patogen lingkungan lainnya, tidak semua pengguna ATS menimbulkan psikosis. Perkembangan episode psikotik diasumsikan terkait dengan faktor kerentanan tambahan. Dibandingkan dengan pengguna ATS yang tidak menjadi psikosis, mereka yang mengalami psikosis pertama menggunakan ATS pada usia yang lebih muda, menggunakan ATS dalam jumlah yang besar, dan memiliki sifat-sifat premorbid schizotypal, depresi berat, ketergantungan alkohol dan gangguan kepribadian antisosial. Temuan ini menunjukkan kesamaan dengan orang-orang muda yang menjadi skizofrenia dan psikosis terkait tanpa paparan ATS (7, 25).

Keparahan gejala psikotik telah dikaitkan dengan frekuensi penggunaan Metamfetamin, Metamfetamin injeksi dan beratnya sugesti terhadap Metamfetamin. Beberapa studi pada populasi di Jepang,

Taiwan, Australia, dan Thailand telah ditemukan adanya gejala seperti waham kejar dan halusinasi pendengaran secara konsisten pada orang dengan psikosis terkait Metamfetamin. Gejala lain sering dilaporkan seperti waham bersalah yang berlebihan, halusinasi visual, dan merasa pikirannya disiarkan(5, 31).

Metamfetamin Psikosis (MAP) secara klinis terkadang dapat dibedakan dari Skizofrenia Paranoid, namun pada suatu studi yang mencoba menyelidiki profil fenomenologis dan psikopatologi terhadap perbedaannya pada gejala positif, negative, kecemasan dan gejala depresi antara MAP dengan Skizofrenia namun tidak ditemukan perbedaan yang signifikan (23, 24, 32, 33, 34).

2.4 Dopamin

Otak memiliki sistem saraf, salah satu sistem dalam tubuh yang berfungsi sebagai media untuk berkomunikasi antar sel maupun organ, dan juga sebagai pengendali berbagai sistem organ lain. Dalam sistem saraf terdapat neurotransmitter yang berperan dalam perkembangan metabolisme otak (10, 13).

Neurotransmitter merupakan zat kimia dalam otak yang berfungsi untuk membawa pesan antar sel saraf. Zat-zat pembawa pesan ini nantinya diproduksi di dalam sel-sel saraf yang ada di otak. Kemudian, ketika pesan dari otak harus ditransmisikan ke bagian-bagian lain,

hampir seluruh kegiatan otak akan memanfaatkan neurotransmitter untuk menyampaikan pesan (8, 11).

Namun pada penderita adiksi, neurotransmitter otak akan ditekan dan dirangsang melebihi dari kapasitas normalnya, sehingga berakibat pada terjadinya gangguan fungsi yang dilihat dari efek toleransi dan putus zat. Selain mengganggu fungsi otak, juga berdampak pada organ target seperti jantung, saluran pernapasan, dan ginjal (13, 23).

Seperti halnya neurotransmitter, dopamin juga memiliki peran penting di berbagai sistem saraf pusat, walaupun jumlahnya sedikit (kurang dari 1 per 100.000 neuron yang terdapat di otak). Fungsi dopamin sangat beragam, antara lain mengatur fungsi motorik, meregulasi status emosional, dan berperan penting dalam proses pembelajaran perilaku (10).

Beberapa kondisi penyakit pada tubuh memiliki kaitan erat dengan dopamin, seperti parkinson, gangguan perilaku hiperaktif, skizofrenia, dan juga ketergantungan obat. Jalur utama dopamin ternyata berpengaruh penting dalam timbulnya berbagai kondisi penyakit (45, 46).

Ada 4 jalur utama (jaras / pathway) dopamin (menurut Stahl) yaitu:

- a) Jaras nigrostriatal, bermula dari substansia nigra menuju striatum ganglia basalis. Jaras ini mengatur pergerakan pada manusia. Obat antipsikotik, khususnya generasi I atau tipikal bekerja dengan jalan memblok total (tidak selektif) reseptor dopamin (khususnya D2

receptor) di pasca sinaps neuron. Akibat bloking ini maka secara klinis terlihat pergerakan pasien akan terganggu sehingga muncul gejala yang dinamakan EPS (extra-piramidal syndrome). Gejala EPS ini mulai dari yang paling ringan dan akut seperti distonia akut, trias parkinsonism, akathisia sampai yang dalam bentuk paling berat dan kronis yaitu diskinesia tardif.

- b) Jaras Mesolimbik, bermula dari daerah ventral tegmental otak menuju ke nukleus accumbens, yang merupakan salah satu bagian dari sistem limbik yang mengatur perilaku, sensasi yang menyenangkan, rasa euforia pada drug abuse, juga waham dan halusinasi pada penderita psikosis (gejala positif).
- c) Jaras Mesokorteks, bermula dari area tegmental midbrain ventral, namun aksonnya menuju korteks mesolimbik. Jaras ini bertanggungjawab terhadap simptom positif dan negatif psikotik dan juga efek samping kognitif akibat pemakaian obat antipsikotik (gejala negatif).
- d) Jaras Tuberoinfundibuler, bermula dari hipotalamus menuju kelenjar hipofisis anterior. Jaras ini bertanggung jawab terhadap pengontrolan sekresi prolaktin. Neurotransmitter dopamin sentral berfungsi menghambat sekresi prolaktin. Bila fungsi ini terganggu sebagai akibat bloking obat antipsikotik khususnya yang tipikal, maka kadar prolaktin dalam darah akan meningkat (terjadi hiperprolaktinemia). Secara klinis akan menunjukkan gejala amenorrhoe, ginekomastia dan lain-lain.

Sebagai contoh metamfetamin, zat ini mampu mengaktivasi susunan saraf, sehingga zat adiktif ini dapat mengaktivasi sel-sel saraf di dalam otak seperti neurotransmitter serta membantu merangsang pengeluaran dopamin, sehingga kadar dopamin pada penderita adiksi meningkat 2 hingga 10 kali lebih banyak dibanding orang yang menjalankan aktivitas secara normal untuk memenuhi sensasi nikmat, seperti saat makan, menikmati suatu musik atau seni, ataupun melakukan hubungan intim. Rasa nikmat atau euforia inilah yang menyebabkan seorang pecandu akan terus untuk menggunakan obat/zat tersebut, sehingga menimbulkan rasa ketagihan/adiksi (drug addict) (23, 32).

Bila hal itu terus terjadi, maka nilai ambang dopamin untuk dapat merasakan kenikmatan meningkat pada penderita adiksi. Karena itu, apa bila dalam aktifitas kenikmatan, seorang penderita adiksi tidak bisa mencapainya, maka hal akan mempengaruhinya sehingga mengakibatkan para pemakai pada akhirnya merasa tidak bergairah dan depresi karena tidak merasakan kenikmatan seperti sebelumnya (13, 23).

Dalam keadaan itulah penderita adiksi akan tergantung pada obat-obatan adiktif untuk menstimulasi kadar dopamin yang lebih tinggi dalam mencapai nilai ambang kenikmatan dibanding orang normal. Efek ini dikenal sebagai efek toleransi. Efek perubahan yang tidak normal

pada otak seperti itulah yang nantinya dapat merubah metabolisme di otak (13).

2.5 Psychotic Drug Induced

Diagnosis psikiatrik selama ini dianggap sebagai ambigu dan kurang dapat dipercaya. Beberapa diagnosis dibuat berdasarkan pandangan subjektif, tidak dapat dibuktikan, dan merupakan fenomena intrapsikik, sementara diagnosis lainnya telah meluas dengan heterogen (2).

Diagnosis modern mencoba menghindari hal ini dengan mempergunakan Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorder (DSM), yang mengidentifikasi tiap gangguan dengan gejala khas dan unik (2). DSM-IV mendefinisikan sejumlah gangguan psikiatrik yang dapat diidentifikasi (meskipun ada kemungkinan tumpang tindih) dan berisi kriteria diagnostic spesifik untuk setiap diagnosis. Diagnosis dibuat berdasarkan kenyataan dari riwayat pasien yang khas dan tampilan klinis yang cocok dan memenuhi sejumlah kriteria diagnostik yang ditentukan (suatu diagnosis politetik, tidak perlu seluruh kriteria dipenuhi untuk membuat diagnosis). Setiap gangguan memiliki seperangkat kriteria diagnostik yang khas. Diagnosis ganda diperbolehkan, setiap kelompok gangguan yang umum memiliki satu "gangguan tidak khas" yang memungkinkan dimasukkannya pasien dengan kelompok gejala yang tidak lazim. Sebagai tambahan, beberapa gangguan memiliki subtype ,

yang eksklusif satu sama lain (misalnya skizofrenia paranoid) atau pembuat spesifik yang tidak eksklusif satu sama lain (dapat berubah dengan waktu, misal ringan, sedang, berat, atau dalam remisi sempurna) (2)).

Edisi ke-lima dari DSM yaitu DSM – 5, yang telah diterima oleh APA (American Psychiatric Association) (Dipublikasikan pada 18 mei 2013). DSM-5 berisi diagnosis yang direvisi secara ekstensif dan dalam banyak kasus, memperluas definisi diagnostik saat mempersempit definisi pada kasus lain. Sebuah perubahan dalam edisi kelima yaitu penghapusan dari subtype skizofrenia (12, 46).

2.6 Instrumen Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)

Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) merupakan instrumen yang dikembangkan oleh Overall dan Gorham pada tahun 1962. BPRS adalah suatu skala pengukuran yang bersifat obyektif dan digunakan untuk menilai keparahan simtom positif dan simtom negatif pada pasien gangguan psikotik dan menilai perubahan gejala pada pasien psikotik, termasuk menilai gangguan berpikir, emotional withdrawal dan retardasi, ansietas dan depresi, serta sifat permusuhan dan kecurigaan (2, 46).

BPRS dikembangkan untuk memberikan teknik penilaian yang cepat terhadap evaluasi perubahan pasien dengan gejala psikotik. Alat ukur ini digunakan karena ringkas, efisien, dan cepat karena hanya

membutuhkan waktu 10 hingga 20 menit, serta ekonomis karena prosedur evaluasi yang lebih rinci (45).

Instrumen ini sangat mudah digunakan karena masing-masing butir penilaian disertai definisi operasional dan petunjuk besaran nilai atau skor masing-masing secara tegas dan jelas. Apabila BPRS dapat digunakan untuk mengetahui timbulnya psikosis, maka sebaliknya diharapkan dapat pula digunakan untuk mengetahui hilangnya atau terbebasnya penderita dari tanda dan gejala psikosis.

A. Keadaan yang Dinilai

Tanda dan gejala yang dinilai menggunakan BPRS meliputi: (1) kekhawatiran somatik, (2) kecemasan, (3) penarikan emosi, (4) kekacauan pengertian, (5) perasaan bersalah/berdosa, (6) ketegangan, (7) sikap dan pelagaan, (8) kebesaran, (9) perasaan sedih, (10) rasa permusuhan, (11) kecurigaan, (12) tingkah laku halusinatorik, (13) kemunduran motorik, (14) ketidakmauan kerjasama, (15) isi pikiran yang lazim/aneh, (16) afek tumpul, (17) ekstasi, (18) gangguan orientasi.

B. Skor BPRS

Skor BPRS adalah skala penilaian psikiatrik yang berfungsi untuk mengetahui derajat berat ringannya psikotik yang terdiri atas 18 butir penilaian yang dinilai secara objektif, dengan ketentuan pemberian skor sebagai berikut:

- 1 = tidak didapatkan tanda dan gejala
- 2 = didapatkan tanda dan gejala ringan
- 3 = didapatkan tanda dan gejala sedang
- 4 = didapatkan tanda dan gejala agak berat
- 5 = didapatkan tanda dan gejala berat
- 6 = didapatkan tanda dan gejala sangat berat
- X = bila tanda atau gejala yang didapatkan sulit atau tidak dapat dilakukan penelitian

Prevalensi

Pada populasi umum prevalensi gangguan ini belum diketahui pasti, namun antara 7% sampai 25% individu dilaporkan mengalami gangguan psikosis karena zat atau pengobatan.

Penanda diagnosis

Dengan mengukur kadar zat dalam darah (misalnya kadar alcohol dalam darah), adanya kadar yang sesuai dengan ambang batas toksisitas dapat meningkatkan kepastian diagnosis.

Diferensial diagnosis

a) Intoksikasi atau withdrawal zat.

Individu yang terintoksikasi dengan stimulan, ganja, opioid meperidin, atau phencyclidine, atau orang yang withdrawal dari alcohol atau sedative, mungkin mengalami gangguan persepsi yang mereka kenali sebagai efek obat. Jika uji realitas untuk pengalaman ini tetap intak

(misalnya individu mengenali bahwa persepsi tersebut terinduksi oleh zat dan tidak mempercayainya atau melakukan reaksi terhadapnya), diagnosis bukanlah gangguan psikotik terinduksi zat/obat. Malah diagnosa intoksikasi zat atau withdrawal zat dengan gangguan persepsi yang dibuat (misalnya intoksikasi kokain dengan gangguan persepsi). Halusinasi “kilas balik” yang dapat terjadi lama setelah penggunaan halusinogen telah berhenti didiagnosa sebagai gangguan persepsi yang berlangsung karena halusinogen. Jika gejala gangguan psikotik terinduksi zat/obat-obatan terjadi secara eksklusif selama perjalanan delirium, sebagaimana dalam bentuk berat dari withdrawal alcohol, gejala psikotik dipertimbangkan sebagai fitur terasosiasi dari delirium dan tidak didiagnosa secara terpisah.

b) Gangguan psikotik primer.

Sebuah gangguan psikotik terinduksi zat/obat-obatan dibedakan dengan gangguan psikotik primer, seperti skizofrenia, gangguan skizoafektif, dan gangguan delusional, gangguan psikotik akut, dan spektrum skizofrenia yang terspesifikasi yang lain, dan gangguan psikotik lain, dan spektrum skizofrenia yang tidak terspesifikasi dan gangguan psikotik yang lain., oleh fakta bahwa sebuah zat dinilai memiliki kaitan secara etiologis dengan gejala .

c) Gangguan psikotik karena kondisi medis yang lain.

Sebuah gangguan psikotik terinduksi zat/obat-obatan karena obat yang diresepkan untuk kondisi medis atau mental harus memiliki onset

selagi individu menerima pengobatan (atau selama pemutusan obat, jika ada gejala terkait withdrawal yang berhubungan dengan pengobatan). Karena individu dengan kondisi medis sering mengonsumsi obat untuk kondisi tersebut, maka klinisi harus mempertimbangkan kemungkinan bahwa gejala psikotik disebabkan oleh konsekuensi fisiologis dari kondisi medis dibandingkan obatnya, yang mana pada kasus gangguan psikotik karena kondisi medis didiagnosa. Riwayat biasa menunjukkan dasar primer untuk penilaian. Pada waktu, sebuah perubahan pada pengobatan untuk kondisi medis (misalnya penggantian regimen pengobatan atau pemutusan obat) mungkin diperlukan untuk menentukan secara empiris bagi individu tersebut apakah obatnya merupakan agen pencetusnya. Jika klinisi telah mengetahui pasti bahwa gangguannya berhubungan dengan kondisi medis dan penggunaan zat/obat, maka kedua diagnosa (misalnya gangguan psikotik karena kondisi medis yang lain dan gangguan psikotik terinduksi zat/obat-obatan) dapat diberikan.

2.7 Diagnosis Gangguan Psikotik Berdasarkan DSM V

Ada lima domain fitur kunci (key features) dalam spectrum skizofrenia dan gangguan psikotik. Berikut adalah lima domain fitur kunci (key features) dalam spektrum skizofrenia dan gangguan psikotik dalam DSM V: (2)

- a) Waham: Delusi secara umum diartikan sebagai pikiran atau pandangan yang tidak berdasar (tidak rasional), biasanya berwujud

sifat kemegahan diri atau perasaan dikejar-kejar; pendapat yang tidak berdasarkan kenyataan atau khayal. DSM V memberikan penjelasan bahwa waham adalah keyakinan yang menentang pada kejadian yang terjadi serta mungkin terdiri dari beberapa variasi tema seperti berikut:

- 1) Waham kejaran seperti keyakinan pada kejahatan, godaan, dan seterusnya dilakukan oleh individu, organisasi, atau kelompok lain.
 - 2) Waham referensi seperti keyakinan pada gesture tertentu, komentar, isyarat lingkungan dan dilakukan oleh orang tersebut langsung.
 - 3) Waham kebesaran terjadi ketika keyakinan individu bahwa dia memiliki kemampuan 'luar biasa', kekayaan, dan popularitas
 - 4) Waham erotomania terjadi ketika keyakinan individu yang salah bahwa orang lain jatuh cinta padanya
 - 5) Waham nihilistik termasuk pendirian yang kuat bahwa malapetaka akan terjadi
 - 6) Waham somatic fokus mengenai kesehatan dan fungsi organ yang belum diperoleh (mengenai badan atau organ)
- b) Halusinasi: Secara umum diartikan sebagai pengalaman indra tanpa adanya rangsangan pada alat indra yang bersangkutan, misalnya mendengar suara tanpa ada sumber suara tersebut. Halusinasi pada DSM V diartikan sebagai persepsi seperti pengalaman yang terjadi

tanpa stimulus eksternal. Hal tersebut hidup dan jelas dengan usaha penuh dan memiliki efek yang sama seperti persepsi normal, dan tidak berada dibawah kontrol. Hal ini terjadi pada organ/alat sensori, tapi halusinasi auditori adalah hal yang paling sering terjadi.

- c) Kemampuan berpikir dan berbicara yang tidak terorganisir: Fitur ini secara umum menjelaskan kemampuan berpikir dan berbicara yang tidak utuh atau tidak menjadi satu kesatuan dari individu maupun lawan bicaranya serta berbicara secara melompat-lompat. DSM V menyatakan bahwa kemampuan berfikir yang tidak terorganisir (Disorganized thinking or formal thought disorder). Individu mungkin berputar-putar dari satu topik ke topik yang lain (derailment or loose associations). Jawaban dari pertanyaan dapat berbelok atau sedikit tidak berkesinambungan atau tidak berkesinambungan sama sekali (tangentiality). Jarang berbicara, tidak terorganisasi dan tidak koheren dan menyerupai aphasia reseptif (seseorang yang tidak dapat mengerti bahasa dalam bentuk pembicaraan ataupun penulisan sebagai bahasa yang tidak terorganisasi dengan baik (inkoheren or "word salad").
- d) Perilaku yang kacau atau campur aduk atau tidak bisa dibedakan (termasuk katatonia yaitu kelainan psikis yang disebabkan oleh ketegangan otot yang tidak wajar). DSM V menyebut fitur ini dengan Grossly disorganized or abnormal motor behavior yang

merupakan manifestasi berbagai variasi bentuk keanehan, seperti anak kecil atau 'kedunguan' dan agitasi atau hasutan tak terprediksi. Perilaku kataton ditandai dengan menurunnya reaktivitas pada lingkungan. Perlawanan terhadap instruksi (negativism); mempertahankan kekakuan dan keanehan postur (bizarre posture); ketiadaan respon verbal dan motorik (mutism & stupor). Hal ini juga termasuk tidak memiliki tujuan dan aktivitas fisik berlebihan tanpa perilaku nyata (catatonic excitement).

e) Gejala negative (negative symptoms). Jumlah porsi substansial dan tidak sehat. Ada dua gejala negatif yang menjadi bagian dari skizofrenia yaitu:

- 1) Berkurangnya ekspresi emosional termasuk ekspresi emosi pada muka, kontak mata, intonasi perbicaraan (prosody) dan gerakan tangan, kepala, dan wajah yang ditunjukkan melalui intonasi bicara.
- 2) Avolition adalah penurunan motivasi dan kegiatan. Individu duduk dalam waktu yang lama dan menunjukkan sedikit ketertarikan pada kegiatan sosial.

Gejala negatif lain yaitu:

- a. Alogia adalah manifestasi mengurangi berbicara ke orang lain.
- b. Anhedonis adalah manifestasi berkurangnya kemampuan untuk mendapatkan pengalaman menyenangkan.

- c. Asocialitas adalah ketiadaan ketertarikan interaksi sosial dan diasosiasikan dengan avolition

Gejala psikosis yang diduga sebagai konsekuensi psikologis dari penyalahgunaan obat-obatan, pengobatan, atau terpapar racun dan berhenti setelah penghilangan perantara.

Diagnosis kriteria gangguan psikotik diakibatkan zat atau pengobatan dalam DSM V yaitu : (2, 48)

Kriteria diagnostic

A. Adanya salah satu atau kedua gejala berikut

1. Delusi (Waham)
2. Halusinasi

B. Adanya bukti dari riwayat, pemeriksaan fisis, atau temuan laboratorium dari kedua (1,2) :

1. Gejala dalam Kriteria A muncul seiring atau segera setelah intoksikasi zat atau withdrawal atau setelah paparan pengobatan tertentu.
2. Zat/pengobatan yang terlibat memiliki kapabilitas untuk memproduksi gejala dalam kriteria A.

C. Gangguannya tidak digambarkan lebih baik oleh gangguan psikotik yang tidak diinduksi oleh zat / obat-obatan. Contoh bukti dari gangguan psikotik independent dapat terdiri dari sebagai berikut :

Gejala yang ada pada saat pemakaian zat/obat; gejalanya bertahan

dalam periode waktu yang substansial (misalnya sekitar 1 bulan) setelah terhentinya withdrawal akut atau intoksikasi yang parah; atau ada bukti lain dari gangguan psikotik independen yang tidak terinduksi zat/obat-obatan tertentu (misalnya riwayat episode yang tidak berhubungan dengan zat/obat-obatan tertentu).

D. Gangguan ini tidak terjadi secara eksklusif sepanjang kejadian delirium.

E. Gangguan ini menyebabkan gangguan atau ketidakseimbangan sosial yang signifikan secara klinis, juga area pekerjaan dan bidang-bidang fungsi yang penting dari kehidupan sehari-hari.

Catatan: Diagnosis ini lebih cocok ditegakkan dibandingkan sebuah diagnosis intoksikasi obat atau withdrawal zat hanya jika gejala dalam Kriteria A menonjol pada gambaran klinis dan secara suffisien dikatakan parah untuk mendapatkan perhatian klinis.

Catatan penggunaan kode: Kode dari ICD-9-CM dan ICD-10-CM untuk gangguan psikotik - [terinduksi zat spesifik/pengobatan] diindikasikan pada table berikut ini. Perhatikanlah bahwa kode dari ICD-10-CM bergantung pada ada tidaknya gangguan penggunaan zat komorbid yang tampak pada kelas zat yang sama. Jika gangguan penggunaan zat ringan digolongkan komorbid terhadap gangguan psikotik terinduksi zat tersebut, karakter posisi ke-4 adalah "1", dan klinisi harus mencatat "gangguan penggunaan zat-zat ringan" sebelum gangguan psikotik terinduksi zat (misalnya "gangguan

penggunaan kokain ringan dengan gangguan psikotik terinduksi kokain). Jika gangguan penggunaan zat sedang atau berat komorbid dengan gangguan psikotik terinduksi zat, maka karakter ke-4 adalah “2”, dan klinisi harus mencatat “gangguan penggunaan obat moderat/sedang atau gangguan penggunaan zat berat, bergantung pada derajat keparahan dari gangguan penggunaan zatnya. Jika tidak ada gangguan penggunaan zat komorbid (misalnya setelah sekali penggunaan zat yang lumayan berat), maka karakter ke-4 adalah “9”, dan klinisi hanya perlu mencatat gangguan psikotik terinduksi zatnya.

		ICD-10-CM		
Zat	ICD-9-CM	Dengan gangguan penggunaan, ringan	Dengan gangguan penggunaan, Sedang/berat	Tanpa gangguan penggunaan
Alcohol	291.9	F10.159	F10.259	F10.959
Ganja	292.9	F12.159	F12.259	F12.959
Phencyclidine	292.9	F16.159	F16.259	F16.959
Halusinogen lain	292.9	F16.159	F16.259	F16.959
Inhalan	292.9	F18.159	F18.259	F18.959
Sedative, hipnotik, atau anxiolitik	292.9	F13.159	F13.259	F13.959
Amfetamin atau stimulant yang lain	292.9	F15.159	F15.259	F15.959

Kokain	292.9	F14.159	F14.259	F14.959
Zat lain (yang tidak diketahui)	292.9	F19.159	F19.259	F19.959

Spesifikasikan jika (lihat tabel 1 dalam bab “gangguan terkait penggunaan zat dan adiktif) untuk kelas diagnosa sehubungan zat:

Dengan onset selama intoksikasi: Jika kriteria terpenuhi untuk intoksikasi dengan zat dan gejalanya muncul sepanjang intoksikasi.

Dengan onset selama withdrawal: Jika kriteria terpenuhi untuk withdrawal dari zat tersebut dan gejalanya muncul selama, atau segera setelah, withdrawal.

Spesifikasikan derajat keparahan:

Keparahan dinilai dengan penilaian kuantitatif dari gejala primer psikosis, termasuk delusi, halusinasi, bicara yang tidak terorganisasi, perilaku psikomotor abnormal, dan gejala negative. Masing-masing dari gejala ini dapat dinilai untuk keparahannya saat ini (paling parah dalam 7 hari terakhir) dalam skala 5 poin yang bervariasi mulai dari 0 (tidak ada gejala) sampai 4 (ada dan parah). (lihat bab mengukur penilaian).

Catatan: Diagnosa gangguan terinduksi penggunaan zat / obat dapat ditegakkan tanpa menggunakan penspesifikasi ini.

2.6 Gen NQO2

Quinoneoxidoreductase (NQOs) adalah golongan protein yang mengkatalisis dua elektron reduksi detoksifikasi quinones yang bersaing dengan satu elektron reduksi untuk metabolisme quinones. Pada manusia, bukti genetik menunjukkan bahwa berbagai bentuk NQOs dikodekan oleh empat lokus gen. Dua lokus gen ini telah dikenali sebagai cytosolic NAD (P) H-quinone oxidoreductase 1 (NQO1) (Ross et al. 2000) dan NRH quinoneoxidoreductase 2 (NQO2) (17, 87, 106, 107).

Sebagaimana kita ketahui DA-Kuinon adalah molekul yang dihasilkan dari proses autooksidasi dari dopamine, yang bersifat sangat reaktif dan mudah menghasilkan Semikuinones yang tidak stabil dengan proses reduksi. Semikuinon masuk ke dalam Siklus Redoks bersama dengan molekul oksigen sehingga terbentuk Spesies Oksigen yang sangat Reaktif (ROS), dengan terbentuknya spesies oksigen yang sangat reaktif inilah yang menyebabkan timbulnya Stress Oksidatif, yang akan merusak sel (17, 27, 88, 92, 98).

Gen NQO2 adalah salah satu gen yang berfungsi melindungi sel otak dari kerusakan permanen dengan cara mendetoksifikasi DA-Kuinon agar tidak menimbulkan stres oksidatif yang dapat menyebabkan terjadinya neurotoksisitas dan gangguan psikotik (24, 89, 90, 105).

Polimorfisme penyisipan / penghapusan (I / D) dalam promotor wilayah gen NQO2 telah menunjukkan korelasi positif dengan penyakit Parkinson idiopatik, skizofrenia dan gejala withdrawal alkohol (24, 25, 93, 97, 100).

Bukti lain menunjukkan bahwa faktor genetik merupakan salah satu faktor yang berkontribusi terhadap kerentanan munculnya psikosis pada penyalahgunaan narkotika jenis metamfetamin, dimana penyalahgunaan metamfetamin memicu terbentuknya dopamin-kuinon yang terlibat dalam mekanisme gejala terkait MAP. Detoksifikasi kuinon dikatalisis oleh protein quinone oxidoreductases (NQO2) (24, 25, 27, 99). Sehingga polimorfisme pada gen NQO2 mempunyai keterkaitan dengan kerentanan genetik terhadap penyalahgunaan MAP. Studi ini menunjukkan bahwa polimorfisme gen NQO2 berkontribusi pada etiologi psikosis terkait MAP (17, 24, 25, 96).

2.7 Tinjauan Ekspresi Gen

Ekspresi gen merupakan rangkaian proses penerjemahan informasi genetik (dalam bentuk urutan basa pada DNA atau RNA) menjadi protein dan fenotipe. Sintesis protein adalah proses untuk mengubah asam amino yang terdapat dalam linear menjadi protein dalam tubuh. Pada proses ini memerlukan peran dari DNA & RNA serta enzim. Hasil dari proses ini adalah sebuah protein yang telah diproses

secara mekanik dan kimiawi yang terdapat di dalam sel makhluk hidup.
(20)

2.7.2 Peran DNA dan RNA dalam Sintesis Protein

○ **DNA**

DNA yang merupakan kependekan dari Deoxyribonucleid Acid adalah suatu materi genetic yang berada pada setiap mikroorganisme dan juga makhluk hidup. DNA merupakan sebuah materi genetic yang terdiri dari rangkaian nukleotida-nukleotida, yang dibangun oleh beberapa komponen tertentu. (30, 38)

Ada tiga komponen yang membentuk DNA ini, yaitu :

- Molekul gula atau sering juga dikenal dengan istilah deoksiribosa. Deoksiribosa ini merupakan suatu gugus gula atau komponen gula yang memiliki karbon atom 5.
- Komponen yang kedua pembentuk DNA adalah molekul fosfat. Molekul fosfat yang membentuk DNA ini dapat berupa monofosfat (satu fosfat), difosfat (dua fosfat) dan trifosfat (tiga). Molekul fosfat tersebut terikat pada atom karbon C-5.
- Yang ketiga, komponen pembentuk DNA adalah molekul basa nitrogen. Molekul basa nitrogen ini terdiri dari dua jenis, yaitu purin dan pirimidin.

Ketiga komponen tersebut, yang menyusun DNA akan saling memilin satu sama lain dan membentuk suatu untai ganda yang sering juga dikenal dengan istilah double helix. Pita spiral ini kemudian akan saling terhubung satu sama lainnya dengan bantuan ikatan basa-basa nitrogen secara spesifik dengan aturan pasangan-pasangan yang tetap (19).

- **RNA**

Tidak kalah penting dengan DNA, RNA merupakan kependekan dari Ribonucleic Acid. Sama seperti DNA, RNA juga dimiliki oleh mikroorganisme hidup, seperti manusia, hingga virus sekalipun. Pada manusia itu sendiri, RNA memiliki fungsi untuk membantu proses sintesa protein didalam sel tubuh. Molekul RNA sendiri dapat berbentuk tunggal (pita tunggal) ataupun bisa berbentuk seperti pita ganda yang lurus namun tidak membentuk spiral(29, 38). Sama seperti DNA, RNA juga terdiri atas beberapa komponen-komponen penting. Beberapa komponen-komponen penting pada RNA ini antara lain adalah gula ribose, basa nitrogen, serta gugus fosfat yang kemudian akan membentuk ribonukleotida.

Secara umum, RNA sendiri terdiri dari dua macam, yaitu RNA genetis dan juga RNA non-genetis. RNA genetis merupakan jenis RNA tertentu yang dimiliki oleh mikroorganisme yang tidak memiliki DNA, seperti beberapa jenis virus. Hal ini membuat fungsi dari RNA pada mikroorganisme tersebut sama seperti fungsi dari DNA, yaitu pembawa

gen keturunan. Kemudian RNA non-genetic merupakan jenis RNA yang terdapat pada mikroorganisme dan makhluk hidup yang memiliki DNA, dimana fungsi RNA non-genetic ini tidak sama seperti fungsi dari DNA itu sendiri. Apabila kita lihat berdasarkan fungsi dari RNA itu sendiri, ternyata RNA juga dapat terbagi menjadi beberapa jenis. Tepatnya ada 3 jenis RNA non-genetic yang bisa diidentifikasi. (20)

Berikut ini adalah ketiga jenis RNA non-genetic (29, 30):

1. mRNA – mRNA merupakan kependekan dari messenger RNA. mRNA merupakan jenis RNA yang terpanjang diantara RNA yang lainnya. Fungsi utama dari mRNA ini adalah untuk menjadi sebuah pola cetakan yang dapat membentuk suatu polinukleotida atau protein. Selain itu, sesuai dengan namanya, mRNA juga berperan sebagai pengantar pesan, yang mana berfungsi sebagai pembawa kode-kode genetic dari DNA menuju Ribosom.

2. tRNA – tRNA merupakan kependekan dari Transfer RNA. tRNA diidentifikasi sebagai jenis RNA yang paling pendek diantara ketiga jenis RNA lainnya. Fungsi utama dari tRNA adalah sebagai pembawa kodon atau kode genetic yang dibawa oleh mRNA tadi, serta membawa asam amino menuju ribosom untuk kemudian disusun dan juga dibentuk menjadi protein di dalam sel tubuh.

3. rRNA – rRNA merupakan kependekan dari ribosom RNA. RNA jenis ketiga, yang memiliki jumlah terbanyak, dimana jumlah dari rRNA ini mencapai 80% dari total seluruh jumlah RNA yang ada. rRNA memiliki

struktur berupa pita tunggal yang tidak bercabang dan memiliki struktur yang fleksibel. rRNA memiliki fungsi utama dalam melakukan penyusunan terhadap ribosom, dan memiliki peran yang sangat penting dalam proses sintesa protein di dalam sel tubuh.

Fungsi DNA dan RNA dalam sintesis protein merupakan sebuah proses yang alami terjadi di dalam tubuh mikroorganisme hidup yang memiliki DNA dan RNA. Sintesa protein terjadi ketika adanya proses penterjemahan informasi yang dikodekan di dalam gen menjadi urutan asam amino. Sintesa protein inilah yang kemudian akan memberikan kekuatan bagi sel-sel di dalam tubuh untuk kemudian berkembang, diperbaiki, dan lain sebagainya.

Dalam proses sintesa protein inilah peran DNA dan juga RNA sangat penting. Karena tanpa adanya DNA dan juga RNA, maka proses sintesa protein tidak akan terjadi (38).

Ada beberapa Peran DNA dan RNA dalam Sintesa Protein yaitu :

1. DNA atau yang kita kenal dengan sebutan gen memberikan perintah untuk menyusun sebuah protein tertentu. dalam proses pembentukannya, paling tidak dibutuhkan 20 macam asam amino dalam membentuk suatu protein
2. Kemudian, mRNA atau messenger RNA akan membawa kode-kode genetic dari DNA yang sudah diperintahkan menuju ke ribosom.

3. Proses selanjutnya, tRNA atau transfer RNA bekerja dengan membawa kodon alias kode-kode genetic yang dibawa oleh mRNA plus membawa jenis-jenis asam amino ke dalam ribosom untuk kemudian disintesa menjadi protein.
4. Bagaimana ribosom dapat terbentuk dan mensintesa protein? Jawabannya adalah dengan menggunakan bantuan rRNA, yang merupakan jenis RNA terbanyak. rRNA akan membantu penyusunan ribosom dan juga membantu proses sintesa protein
5. Kemudian, setelah proses sintesa protein selesai, akan muncul energy yang berupa ATP, dan juga menghasilkan berbagai macam jenis jenis enzim, seperti enzim nukleasi, RNA polymerase, dan lain-lain Itulah proses sintesa protein, beserta peran dari DNA dan juga RNA dalam membantu proses terjadinya sintesa protein di dalam tubuh (29, 38).

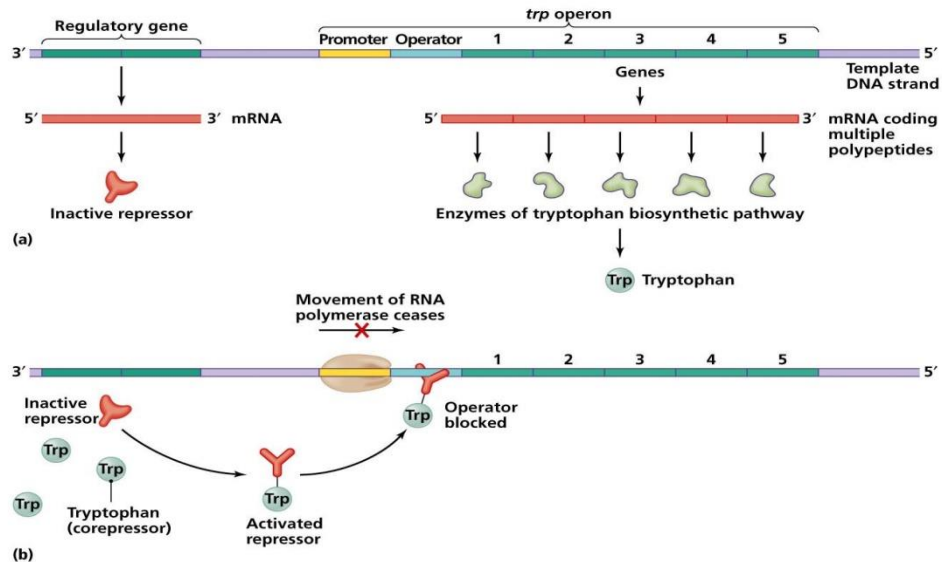
Informasi yang dibawa oleh bahan genetik tidak bermakna apa pun bagi suatu organisme jika tidak dapat diekspresikan menjadi fenotipe. Ekspresi gen adalah proses penentuan sifat suatu organisme oleh gen. Suatu sifat yang dimiliki oleh organisme merupakan hasil metabolisme yang terjadi di dalam sel. Gen tersusun dari molekul DNA, sehingga gen menentukan sifat suatu organisme. Langkah pertama dalam ekspresi gen adalah transkripsi DNA menjadi RNA (29).

Ekspresi suatu gen secara molekuler dapat dideteksi pada tahap transkripsi (mRNA) maupun translasi (protein). Deteksi ekspresi gen

pada tingkat mRNA lebih sulit dibandingkan pada tahap protein karena memerlukan tahapan isolasi mRNA pada fase atau bagian yang mengekspresikan gen tersebut, selain memerlukan alat yang sensitif. Real-Time PCR merupakan alat PCR yang paling sensitif untuk mendeteksi dan mengukur kuantitas mRNA (1).

2.7.3 Regulasi Ekspresi Gen

Ekspresi gen atau sintesis protein dapat diatur, dihidupkan, atau dimatikan. Keberadaan enzim sebagai katalisator akan menentukan berjalannya proses metabolisme. Ketika suatu produk metabolisme di dalam sel sudah mencukupi maka reaksi metabolisme tersebut harus dihentikan (21, 30).



Gambar 1. Regulasi dari Ekspresi Gen

Proses pengaturan ini dilakukan dengan cara menghentikan produksi enzim, melalui penghentian ekspresi gen pengkodennya. Mekanisme pengaturan ekspresi gen disebut sebagai regulasi ekspresi

gen. Pengaturan ekspresi gen dapat terjadi pada berbagai tahap, misalnya transkripsi, prosesing mRNA, atau translasi. Akan tetapi, sejumlah data hasil penelitian menunjukkan bahwa pengaturan ekspresi gen, khususnya pada prokariot, paling banyak terjadi pada tahap transkripsi (39).

Mekanisme pengaturan transkripsi, baik pada prokariot maupun pada eukariot, secara garis besar dapat dibedakan menjadi dua kategori utama, yaitu (a) mekanisme yang melibatkan “turn on and turn off” ekspresi gen sebagai respon terhadap perubahan kondisi lingkungan dan (b) Rangkaian ekspresi gen yang telah terprogram (preprogrammed circuits). Mekanisme “turn on and turn off” ini sangat penting bagi mikroorganisme untuk menyesuaikan diri terhadap perubahan lingkungan yang seringkali terjadi secara tiba-tiba. Sebaliknya, bagi eukariot mekanisme ini tidak terlalu penting karena pada organisme ini sel justru cenderung merespon sinyal-sinyal yang datang dari dalam tubuh, dan di sisi lain, sistem sirkulasi akan menjadi penyangga bagi sel terhadap perubahan kondisi lingkungan yang mendadak tersebut (29).

Pada mekanisme sirkuit / rangkaian, produk suatu gen akan menekan transkripsi gen itu sendiri dan sekaligus memacu transkripsi gen kedua, produk gen kedua akan menekan transkripsi gen kedua dan memacu transkripsi gen ketiga, demikian seterusnya. Ekspresi gen yang berurutan ini telah terprogram secara genetik sehingga gen-gen tersebut tidak akan dapat diekspresikan di luar urutan. Oleh karena urutan

ekspresinya berupa sirkuit, maka mekanisme tersebut dinamakan sirkuit ekspresi gen (29, 30).

2.8 Enzym linked Immunosorbent Assay (ELISA)

Definisi: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) adalah suatu teknik biokimia yang terutama digunakan dalam bidang imunologi untuk mendeteksi kehadiran antibodi atau antigen dalam suatu sampel. ELISA telah digunakan sebagai alat diagnostik dalam bidang medis (11,30).

Elisa (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) atau penetapan kadar imunosorben taut-enzim' merupakan uji serologis yang umum digunakan di berbagai laboratorium imunologi (11, 30). Uji ini memiliki beberapa keunggulan seperti teknik pengerjaan yang relatif sederhana, ekonomis, dan memiliki sensitivitas yang cukup tinggi. ELISA diperkenalkan pada tahun 1971 oleh Peter Perlmann dan Eva Engvall untuk menganalisis adanya interaksi antigen dengan antibodi di dalam suatu sampel dengan menggunakan enzim sebagai pelapor.

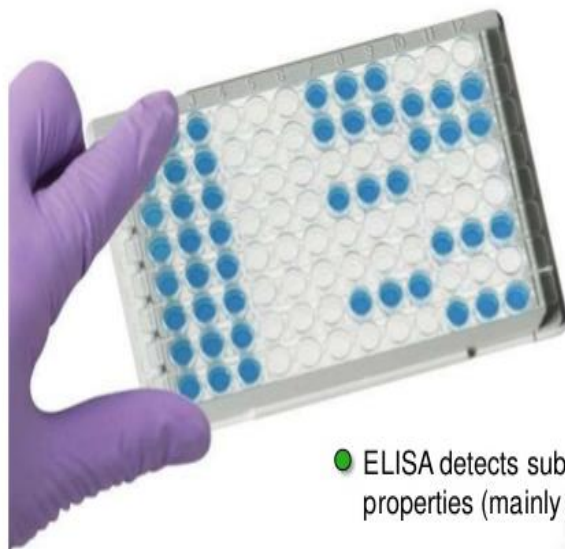
Teknik ELISA ini dalam bidang imunologi (ELISA konvensional) untuk menganalisis interaksi antara antigen dan antibodi di dalam suatu sampel, dimana interaksi tersebut ditandai dengan menggunakan suatu enzim yang berfungsi sebagai pelapor / reporter/ signal (11, 30).

Penggunaan ELISA melibatkan setidaknya satu antibodi dengan spesifitas untuk antigen tertentu. Sampel dengan jumlah antigen yang

tidak diketahui diimobilisasi pada suatu permukaan solid (biasanya berupa lempeng mikrotiter polistirene), baik yang non-spesifik (melalui penyerapan pada permukaan) atau spesifik (melalui penangkapan oleh antibodi lain yang spesifik untuk antigen yang sama, disebut 'sandwich' ELISA) (35).

Setelah antigen diimobilisasi, antibodi pendeteksi ditambahkan, membentuk kompleks dengan antigen. Antibodi pendeteksi dapat berikatan juga dengan enzim, atau dapat dideteksi secara langsung oleh antibodi sekunder yang berikatan dengan enzim melalui biokonjugasi (11, 30).

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay



- ELISA detects substances with antigenic properties (mainly proteins)
- Based on enzymatic color-reaction

Gambar 2. ELISA

2.9. ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) SANDWICH

Teknik ELISA jenis ini menggunakan antibody primer spesifik untuk menangkap antigen yang diinginkan dan antibody sekunder tertaut enzim signal untuk mendeteksi keberadaan antigen yang diinginkan. Pada dasarnya, prinsip kerja dari ELISA sandwich mirip dengan ELISA direct, hanya saja pada ELISA sandwich, larutan antigen yang diinginkan tidak perlu dipurifikasi(35).

Namun, karena antigen yang diinginkan tersebut harus dapat berinteraksi dengan antibody primer spesifik dan antibody sekunder spesifik tertaut enzim signal, maka teknik ELISA sandwich ini cenderung dikhususkan pada antigen memiliki minimal 2 sisi antigenic (sisi interaksi dengan antibodi) atau antigen yang bersifat multivalent seperti polisakarida atau protein.

Pada ELISA sandwich, antibody primer seringkali disebut sebagai antibody penangkap, sedangkan antibody sekunder seringkali disebut sebagai antibody deteksi (11, 30, 35).

Dalam pengaplikasiannya, ELISA sandwich lebih banyak dimanfaatkan untuk mendeteksi keberadaan antigen multivalent yang kadarnya sangat rendah pada suatu larutan dengan tingkat kontaminasi tinggi. Hal ini disebabkan ELISA sandwich memiliki tingkat sensitivitas tinggi terhadap antigen yang diinginkan akibat keharusan dari antigen tersebut untuk berinteraksi dengan kedua antibody.

Tahapan dalam Sandwich ELISA:

1. Disiapkan permukaan untuk mengikatkan antibodi 'penangkap'
2. Semua non spesifik binding sites pada permukaan diblokir
3. Sampel berisi antigen dimasukkan dalam plate
4. Plate dicuci untuk membuang kelebihan antigen yang tidak terikat
5. Antibodi primer ditambahkan, supaya berikatan secara spesifik dengan antigen
6. Antibodi sekunder yang berikatan dengan enzim dimasukkan, yang akan berikatan dengan antibodi primer
7. Plate dicuci, sehingga konjugat antibodi-enzim yang tidak terikat dapat dibuang.
8. Ditambahkan reagen yang dapat diubah oleh enzim menjadi sinyal berwarna/ berfluoresensi/ elektrokimia
9. Diukur absorbansinya untuk menentukan kehadiran dan kuantitas dari antigen

Dalam ELISA sandwich, terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi tingkat sensitivitas dari hasil pengujian, antara lain :

1. Banyak molekul antibody penangkap yang berhasil menempel pada dinding-dinding microtiter.
2. Afinitas dari antibody penangkap dan antibody detector terhadap antigen sebenarnya, teknik ELISA sandwich ini merupakan pengembangan dari teknik ELISA terdahulu, yaitu ELISA direct.

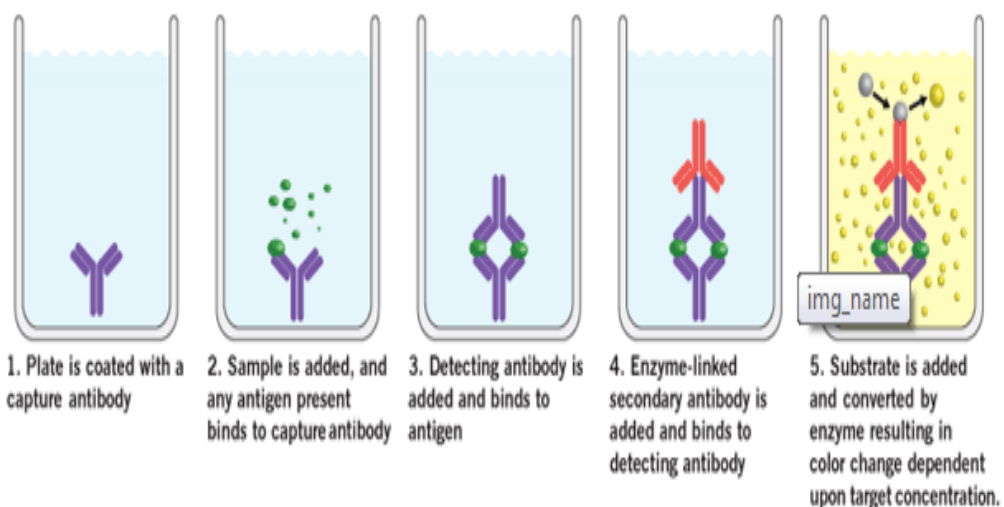
Kelebihan teknik sandwich ELISA

Pada dasarnya berada pada tingkat sensitivitasnya yang relatif lebih tinggi karena antigen yang diinginkan harus dapat berinteraksi dengan dua jenis antibody, yaitu antibody detector dan antibody penangkap, kemampuannya menguji sampel yang tidak murni, dan mampu mengikat secara selektif antigen yang dikehendaki. Tanpa lapisan pertama antibody penangkap, semua jenis protein pada sampel (termasuk protein serum) dapat diserap secara kompetitif oleh permukaan lempeng, menurunkan kuantitas antigen yang terimobilisasi (11, 35).

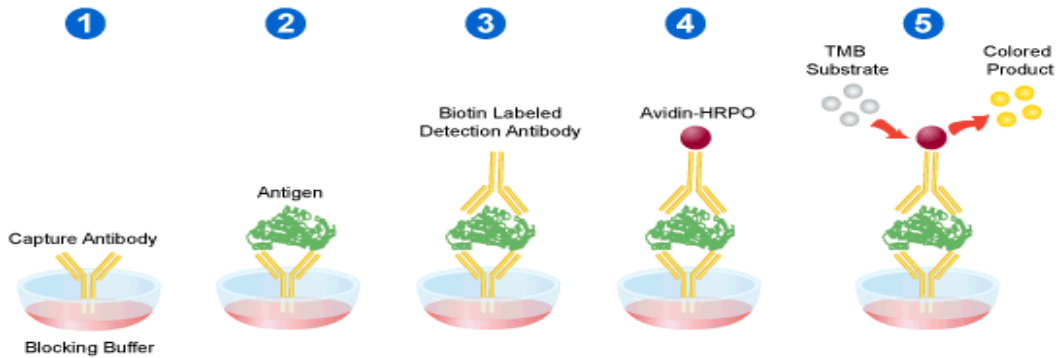
Kelemahan sandwich ELISA

Yaitu teknik ini hanya dapat diaplikasikan untuk medeteksi antigen yang bersifat multivalent serta sulitnya mencari dua jenis antibody yang dapat berinteraksi dengan antigen yang sama pada sisi antigenic yang berbeda (epitopnya harus berbeda) (11, 30).

Sandwich ELISA

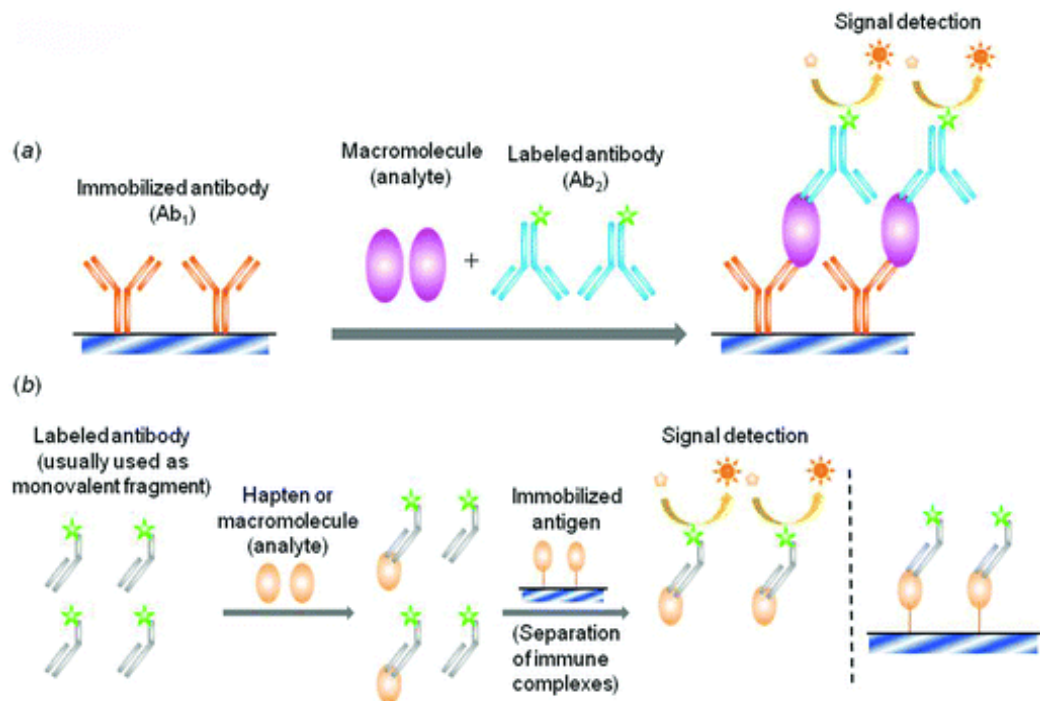


Sandwich ELISA



- 1** a.) Plate is coated with a suitable capture antibody. b.) Blocking buffer is added to block remaining protein-binding sites on plate.
- 2** Sample is added to plate and any antigen present is bound by the capture antibody.
- 3** A suitable biotin labeled detection antibody is added to the plate and also binds to any antigen present in well.
- 4** UltraAvidin™-HRPO (*Leinco Prod. No. A106*) is added and binds the biotin labeled detection antibody.
- 5** TMB substrate (*Leinco Prod. No. T118*) is added and converted by HRPO to a detectable form.

Diagram 1: Illustration of Sandwich ELISA method.



Gambar 3. Sandwich ELISA

2.10 Dasar Pemikiran Variabel yang Diteliti

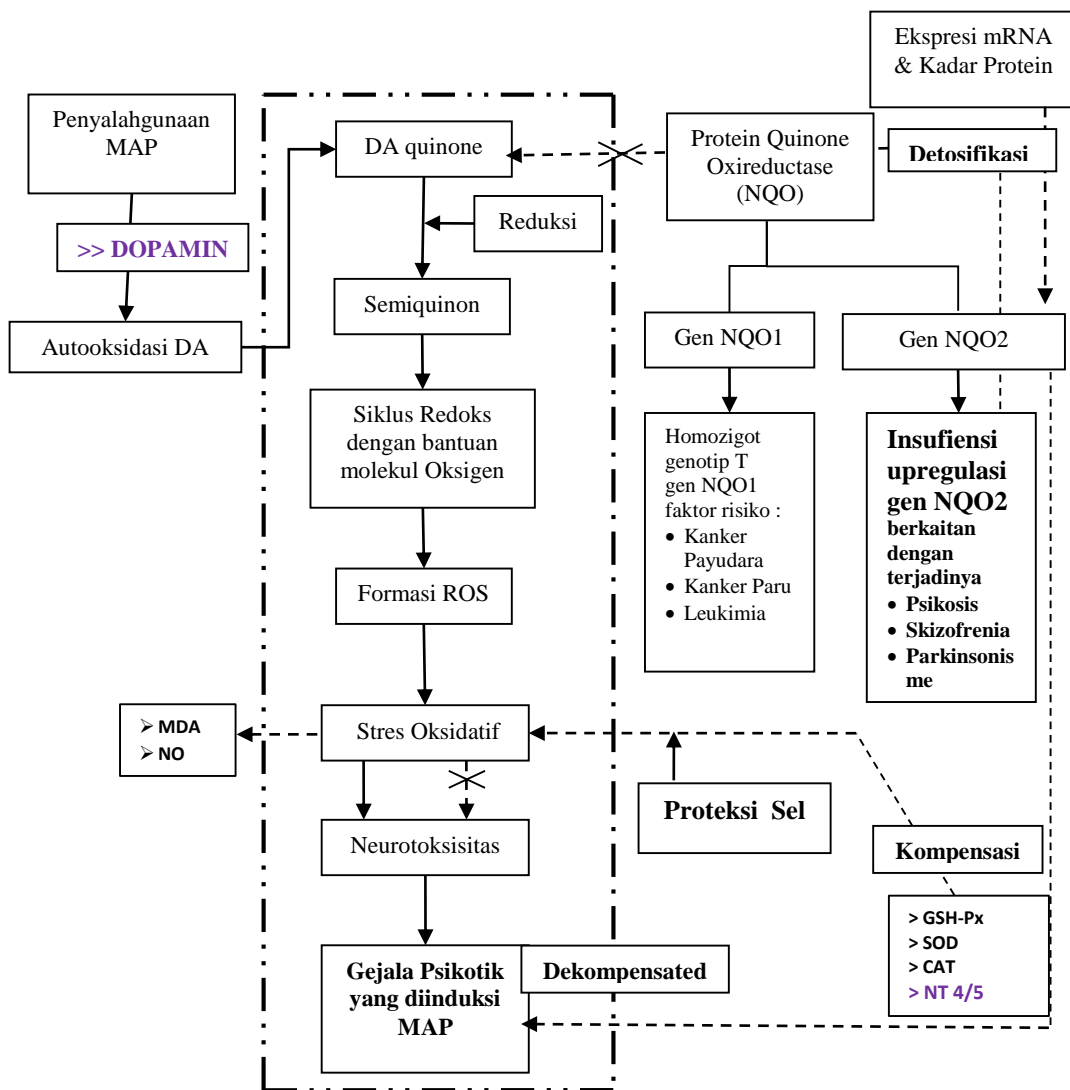
Pada populasi dengan penyalahgunaan metamfetamin, terdapat beberapa orang dari populasi yang pada akhirnya akan mengalami psikotik. Hal ini dipengaruhi oleh berbagai faktor. Di antara berbagai faktor tersebut, salah satunya adalah ekspresi mRNA dan kadar protein pada regio promotor gen NQO2 (17, 24, 25,105,108).

Variabel independen (bebas) yang akan diteliti dibatasi pada penyalahguna metamfetamin. Variabel dependen (tergantung) adalah gejala psikotik yang muncul akibat induksi dari metamfetamin. Variabel antara adalah abnormalitas ekspresi mRNA dan kadar protein gen NQO2, dengan beberapa variabel kendali yaitu Dual Diagnosis, Polisubstance dan Usia sedangkan variabel random yaitu Diatesis-Stres, Usia Onset Penggunaan, Jumlah dan lama Penggunaan, Faktor Genetik Lain dan Ciri kepribadian.

Oleh karena keterbatasan waktu dan tempat penelitian, maka penelitian ini dikhususkan pada residen (klien) dengan penyalahgunaan metamfetamin di Balai Rehabilitasi BNN Baddoka Makassar.

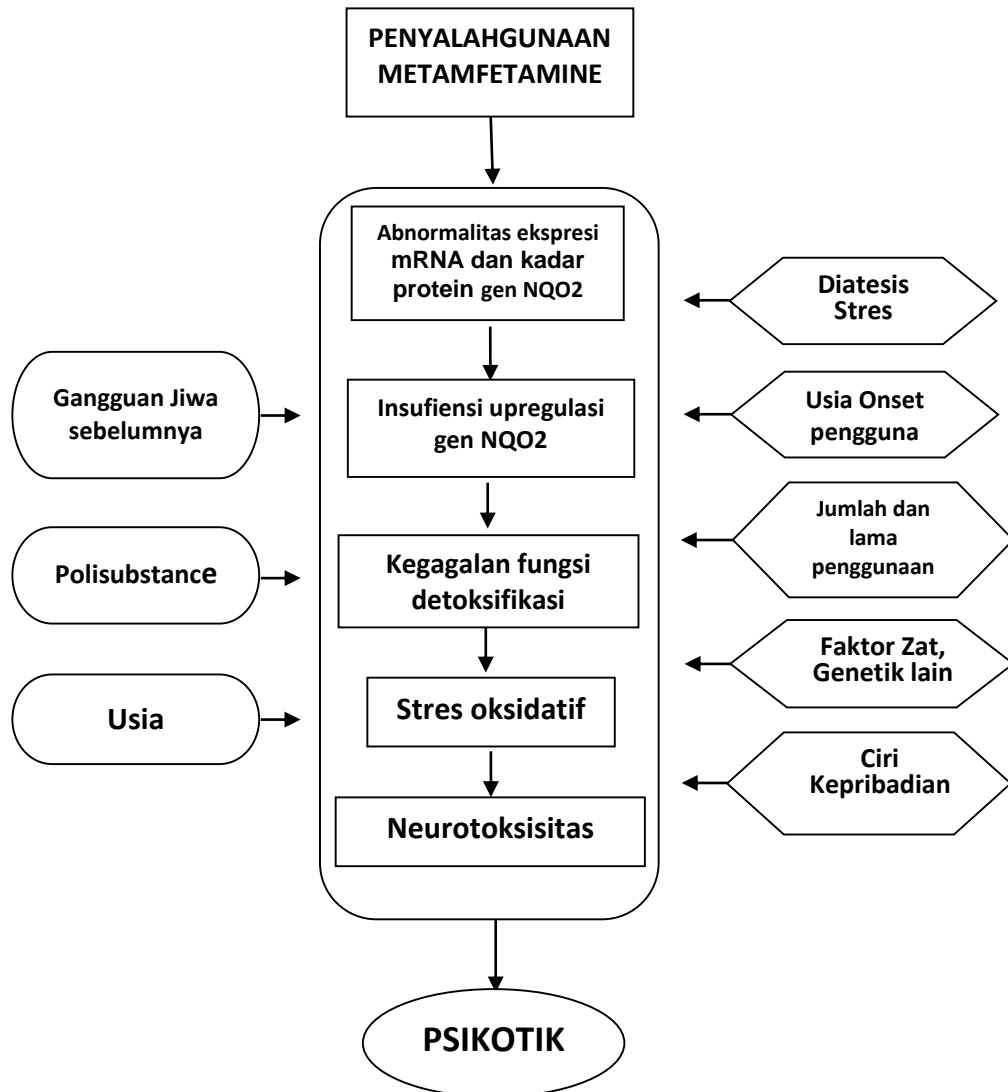
2.10.1 Kerangka Teori dan Konsep Berdasarkan pemikiran yang dikemukakan di atas, maka disusunlah pola variabel sebagai berikut:

2.10.1.1 KERANGKA TEORI

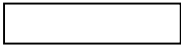
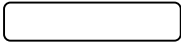

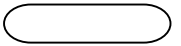
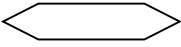


Keterangan : DA: Dopamin ; NQO : Quinone Oxidoreductase ;
MAP: Metamphetamine Psychotic; ROS: Reactive Oxygen Species

2.10.1.2 Bagan KERANGKA KONSEP



Keterangan:

-  : Variabel bebas
-  : Variabel antara
-  : Variabel tergantung
-  : Variabel kendali
-  : Variabel random