

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Skizofrenia adalah gangguan jiwa berat dan kronik dengan prevalensi seumur hidup 1%. Skizofrenia memiliki etiologi multifaktorial yaitu interaksi gen yang rentan, faktor lingkungan dan faktor psikososial. Gejala skizofrenia diklasifikasikan dalam 3 gejala yaitu gejala positif, gejala negatif dan gejala kognitif. Gejala positif skizofrenia ditandai dengan adanya waham, halusinasi, pembicaraan yang kacau dan perilaku katatonik. Gejala negatif meliputi ekspresi emosi dan keinginan yang berkurang, penarikan diri dari kehidupan sosial. Gejala kognitif meliputi gangguan memori, gangguan perhatian dan gangguan eksekutif (Siever and Davis, 2004; Farah, 2018; Damanik, Effendy and Surya Husada, 2020; Białoń and Wąsik, 2022).

Orang Dengan Skizofrenia (ODS) memiliki keyakinan yang tidak bisa dikoreksi, pada beberapa kasus disertai dengan halusinasi pendengaran atau halusinasi visual. Orang Dengan Skizofrenia akan menampilkan pemikiran yang tidak teratur yang bermanifestasi sebagai perilaku aneh sehingga menyebabkan gangguan dalam fungsi sosial. Orang Dengan Skizofrenia mengalami hilangnya kontak yang nyata dengan kenyataan (Valle, 2020; Volkan, 2020).

Gangguan ini menyebabkan penderitaan yang signifikan pada ODS dan menyebabkan gangguan dalam berbagai aspek kehidupan seperti sosial, pendidikan, pekerjaan. Orang Dengan Skizofrenia berisiko 2-3 kali meninggal lebih awal daripada populasi umum. Hal ini disebabkan oleh gangguan fisik, seperti gangguan kardiovaskular, kanker, metabolisme, dan infeksi (WHO, 2022).

Kematian dikarenakan gangguan fisik ini tidak teridentifikasi secara adekuat sehingga tidak mendapatkan terapi yang adekuat (Filipovic and Filipovic, 2018; Sartorius, 2018).

Skizofrenia memengaruhi sekitar 24 juta orang atau 1 dari 300 orang (0,32%) di seluruh dunia dan diperkirakan bahwa sekitar tujuh orang per 1000 akan mengalami skizofrenia (Orrico-Sánchez *et al.*, 2020; WHO, 2022). Prevalensi skizofrenia pada tahun 2016 diestimasikan menjadi 0,28%. Prevalensi kasus skizofrenia terbesar pada Asia Timur dan Asia Tenggara dengan jumlah kasus terbesar 7,2 juta dan 4 juta pada tahun 2016 (Charlson *et al.*, 2018).

Skizofrenia termasuk dalam tiga besar gangguan yang menyebabkan kecacatan di Indonesia. Prevalensi skizofrenia di Indonesia berdasarkan data Riskesdas 2018 yaitu sebesar 6,7%. Sumatera Barat sendiri berada di urutan ke 7 yaitu sebesar 9,1%, untuk prevalensi rumah tangga dengan anggota rumah tangga yang mengalami gangguan skizofrenia. Kota/kabupaten tertinggi di Sumatera Barat dengan kejadian skizofrenia adalah Pesisir selatan, Padang Pariaman, Lima puluh kota, Agam dan Sawahlunto (Dinkes, 2019; Kemenkes RI, 2019).

Penyebab yang mendasari skizofrenia belum diketahui secara pasti. Secara umum penyebab skizofrenia adalah multifaktorial. Adanya interaksi antara beberapa gen kerentanan, faktor lingkungan dan faktor psikososial diduga berkontribusi terhadap kejadian skizofrenia. Skizofrenia memiliki heritabilitas yang kuat, diperkirakan antara 70% dan 80%. Memiliki kerabat tingkat pertama dengan skizofrenia menjadi faktor risiko terbesar untuk gangguan ini (Perkovic *et al.*, 2017; Damanik, Effendy and Surya Husada, 2020; Luvsannyam *et al.*, 2022).

Peran faktor genetik dalam kejadian skizofrenia adalah 60-70%, sedangkan 30-40% adalah faktor lingkungan (Bocharova *et al.*, 2017).

Skizofrenia memiliki fenotipe klinis yang beragam dan gejala yang tumpang tindih dengan gangguan jiwa lainnya. Penegakkan diagnosis skizofrenia dengan menggunakan wawancara psikiatri berdasarkan kriteria diagnosis ICD 11 atau DSM V. Beberapa tahun terakhir, telah banyak studi biomarker skizofrenia sebagai alat untuk meningkatkan prosedur diagnostik sebagai biomarker diagnostik, untuk memprediksi perkembangan penyakit sebagai biomarker prognostik (skrining predisposisi), dan untuk digunakan dalam pemantauan terapi sebagai prediktor potensial dari respons terapeutik yang baik atau buruk (García-Gutiérrez *et al.*, 2020; Yue, Huang and Duan, 2022).

Kognisi adalah proses mental yang terlibat dalam penggalian, pemahaman, dan penggunaan pengetahuan. Fungsi mental ini meliputi proses perhatian, memori, pemahaman bahasa, penilaian, penalaran, pemecahan masalah, dan pengambilan keputusan. Kognisi memungkinkan individu untuk memproses informasi dari lingkungan, memahaminya, dan berinteraksi dengan dunia secara efektif (Zhang, 2019).

Gangguan fungsi kognitif ODS bisa muncul sejak masa prodromal, yaitu fase awal sebelum onset penuh penyakit, dan biasanya terus menerus hingga ODS mengalami episode psikotik. Defisit atau penurunan fungsi kognitif bertahap dari masa prodromal ke episode psikotik pertama dan bisa diperparah dengan kemunculan gejala positif. Defisit ini tetap ada bahkan setelah awitan penyakit (Dietz, Goldman and Nedergaard, 2020).

Gangguan fungsi kognitif ODS mempunyai dampak yang signifikan dan menjadi penyebab disabilitas fungsional yang berkontribusi terhadap biaya tidak langsung dari penyakit ini. Lebih dari 80% ODS mengalami gangguan kognitif yang memengaruhi berbagai aspek kehidupan mereka, termasuk kemampuan untuk bekerja, bersosialisasi, perawatan diri dan pengelolaan tugas-tugas sehari-hari (Dietz, Goldman and Nedergaard, 2020). Penelitian yang dilakukan oleh Dhaka et al. (2020) menemukan bahwa sebagian besar ODS (56%) menunjukkan kinerja yang buruk pada semua ranah fungsi kognitif, termasuk memori, kecerdasan verbal dan kinerja. Hal ini berdampak pada pengurangan kualitas hidup ODS secara umum (Dhaka *et al.*, 2020).

Suatu studi kohor pada 14.000 anak di *Avon Longitudinal Study of Parents and Children* disimpulkan bahwa skizofrenia didahului oleh gangguan kognitif, sosial, perilaku dan emosional di masa kanak-kanak. Berdasarkan hasil studi tersebut, manifestasi risiko skizofrenia ditandai dengan IQ yang rendah, kinerja yang lebih rendah, pemahaman sosial yang kurang, kemampuan bahasa yang buruk, iritabilitas, dan perilaku keras kepala pada masa prapubertas (Riglin *et al.*, 2017).

Berbagai faktor neurobiologis diduga berkontribusi terhadap defisit kognitif pada ODS, termasuk disfungsi metabolisme asam amino dan variasi genetik tertentu. Prolin adalah asam amino non-esensial dengan struktur siklik yang khas dan merupakan prekursor neurotransmitter glutamat yang juga berperan sebagai neuromodulator SSP (Cappelletti *et al.*, 2018). Prolin secara struktural mirip dengan neurotransmitter GABA dan glutamat. Konsentrasi prolin yang tinggi di

dalam darah atau hiperprolinemia (kadar Pro >500 μM) telah dikaitkan dengan gangguan jiwa termasuk skizofrenia (Kim *et al.*, 2012; Clelland *et al.*, 2016).

Hiperprolinemia dibagi dalam hiperprolinemia primer dan sekunder. Hiperprolinemia primer disebabkan oleh gangguan enzim yang mendegradasi prolin dan bersifat herediter. Hiperprolinemia sekunder disebabkan adanya gangguan yang mendasari seperti asidosis laktat atau penyakit hati. Hiperprolinemia primer diklasifikasikan menjadi Hiperprolinemia Tipe I dan Hiperprolinemia Tipe II. Hiperprolinemia Tipe I disebabkan oleh gangguan gen PRODH sedangkan Hiperprolinemia tipe II disebabkan oleh gangguan fungsi *delta-1-pyrroline-5-carboxylate dehydrogenase* (P5CDH) (Namavar *et al.*, 2021).

Pada kondisi kadar Prolin tinggi, L-Pro dapat diubah menjadi neurotransmiter L-glutamat. Sehingga kelebihan glutamat dapat mengganggu transmisi sinaptik dan dapat menghancurkan neuron (eksitotoksisitas). L-Pro dapat mengurangi sintesis neurotransmiter GABA, sehingga memprovokasi disfungsi sinaptik. (Patriarca *et al.*, 2021).

Hiperprolinemia dapat menghambat aktivitas enzim yang kritical untuk metabolisme energi, seperti Na^+, K^+ -ATPase, kreatin kinase, dan enzim asosiasi dengan rantai transport elektron mitokondria. Penghambatan ini dapat menyebabkan penurunan kadar ATP, yang mengindikasikan kegagalan energi dan dapat meningkatkan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS). Kelebihan ROS dapat menyebabkan kerusakan sel dan berkontribusi pada pengembangan berbagai penyakit, termasuk gangguan neurodegeneratif dan psikiatri (Wyse and Netto, 2011).

Tikus yang kekurangan PRODH menunjukkan perubahan fungsional fungsi sinaptik, yaitu frekuensi transmisi GABAergik frekuensi tinggi. Pada tikus, peningkatan konsentrasi prolin telah terbukti menghambat sinaptik pelepasan glutamat dan aspartate (Crabtree *et al.*, 2016; Namavar *et al.*, 2021)

Hiperprolinemia Tipe I disebabkan oleh gangguan gen PRODH, Gen PRODH diekspresikan di otak dalam bentuk *proline dehydrogenase* (oksidase atau POX) yang mengkatalisasi tahap pertama katabolisme prolin (dari *pyroline* menjadi *pyroline-5-carboxylate*). *Pyroline-5-carboxylate* (P5C) kemudian berubah menjadi glutamat atau GABA. Polimorfisme atau mutasi pada gen ini dapat mengurangi aktivitas enzim PRODH dan menyebabkan hiperprolinemia (Guo *et al.*, 2018; Karimian and Akbari, 2018). Selama beberapa tahun terakhir, banyak studi klinis telah melaporkan potensi hubungan antara prolin dan/atau PRODH dan fenotip psikiatrik. Namun, gejala pasti dari gangguan jiwa ini belum jelas. Beberapa studi juga memperoleh adanya hubungan antara tingkat keparahan hiperprolinemia dengan risiko psikosis dan keparahan klinis (wyse and netto, 2011; clelland *et al.*, 2012).

Gen PRODH terletak di regio 22q11.2 dari kromosom 22, regio yang sering mengalami mikrodelesi pada beberapa individu dengan skizofrenia. Variasi genetik dalam PRODH, termasuk polimorfisme tertentu dapat memengaruhi aktivitas transkripsi dan translasi gen PRODH yang meningkatkan kadar prolin dan berkaitan dengan risiko gangguan psikiatri, termasuk skizofrenia. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa tingkat prolin pada ODS secara signifikan lebih tinggi daripada kontrol normal (Clelland *et al.*, 2012).

Ada beberapa polimorfisme gen yang berkaitan dengan skizofrenia. Substitusi pada C757T, G1852A, dan A1766G adalah variasi alel yang paling umum dalam gen PRODH, variasi alel pada C757T dan G1852A dapat mengurangi aktivitas PRODH, tetapi A1766G meningkatkan aktivitas enzimnya (Qin, Chen and Zhou, 2021). Dalam sebuah penelitian pada populasi Iran, risiko skizofrenia disebabkan oleh tiga genotipe yang ditemukan pada gen PRODH, yaitu: 852G/A atau rs385440, 757C/T atau rs372055 dan 1766 A/G atau rs450046 (Trifu, Vlăduți and Trifu, 2020). Penelitian lain di Iran menemukan bahwa SNP pada rs372055, rs450046 berhubungan dengan kejadian di skizofrenia (Bellucco et al., 2014). Suatu metaanalisis memperoleh bahwa polimorfisme gen PRODH rs372055 berkaitan dengan risiko skizofrenia pada populasi Asia (Guo *et al.*, 2018). Hasil penelitian mengenai hubungan skizofrenia dan polimorfisme gen PRODH masih bervariasi pada beberapa populasi.

Suatu studi pada populasi Korea memperoleh bahwa tidak ada hubungan bermakna antara polimorfisme gen PRODH (rs385440G > A, rs450046T > C, rs372055A > G) dengan skizofrenia pada populasi Korea.(Yoon *et al.*, 2016). Suatu metaanalisis menunjukkan bahwa polimorfisme gen PRODH rs372055 berkaitan dengan risiko skizofrenia pada populasi Asia (Guo *et al.*, 2018). Penelitian Ingrid dkk pada ODS di Meksiko, bahwa PRODH rs2870984 berkaitan dengan memori kerja, kognisi sosial dan pembelajaran verbal (Robison, Thakkar and Diwadkar, 2020).

Mutasi pada gen PRODH khususnya pada posisi 757C/T atau rs372055 mengurangi aktivitas enzim PRODH sehingga menyebabkan hiperprolinemia. Perubahan basa nitrogen tersebut mengakibatkan penggantian satu asam amino

dalam rantai protein dengan asam amino lain, yang mungkin mengubah fungsi protein. Penelitian pada tikus yang kekurangan PRODH menunjukkan defisiensi dalam *prepulse inhibition*, yang merupakan ukuran pengaturan gerbang sensor motorik dan terganggu pada ODS (Ghasemvand *et al.*, 2015).

Kynurenic Acid (KYNA) adalah antagonis endogen NMDA dan reseptor 7 nikotinat asetilkolin yang berasal dari astrosit sebagai bagian dari *kynurenine pathway* degradasi triptofan. Bukti menunjukkan bahwa tingkat KYNA abnormal terlibat dalam patofisiologi skizofrenia. Tingkat KYNA meningkat pada pasien dengan skizofrenia, khususnya di dalam SSP (Plitman *et al.*, 2017). KYNA bertindak sebagai antagonis reseptor glutamat NMDA dan beberapa reseptor asetilkolin, sehingga dapat memengaruhi neurotransmisi glutamatergik dan kolinergik. Pada skizofrenia, peningkatan KYNA dalam sistem saraf pusat telah dikaitkan dengan disfungsi neurotransmisi dan defisit kognitif (Sathyaikumar *et al.*, 2022).

Studi *post-mortem* otak dan CSF telah melaporkan peningkatan kadar KYNA pada pasien dengan skizofrenia. KYNA memblokir reseptor glutamat, dan peningkatannya memengaruhi pelepasan neurotransmitter yang mirip dengan agen psikotomimetik seperti pensiklidin (Erhardt *et al.*, 2017; Fujigaki *et al.*, 2019). Penghambatan *kynurenine pathway* mencegah gangguan perilaku dan stres oksidatif pada model hewan skizofrenia (Réus *et al.*, 2018). Sejalan dengan hipotesis bahwa skizofrenia berkaitan dengan mekanisme inflamasi, mediator pro- inflamasi di perifer menginduksi aktivitas enzim pada jalur metabolisme *kynurenin*, sehingga terjadi peningkatan kadar *kynurenin*. *Kynurenine* mudah melintasi sawar darah-otak, sehingga peningkatan KYN perifer dapat

berkontribusi pada peningkatan KYNA otak sehingga peningkatan KYN sentral dan perifer pada pasien berkorelasi dengan KYNA otak (Plitman *et al.*, 2017; Abdullahi, Tripathi and Ronaldson, 2018).

Glutamat adalah neurotransmitter eksitasi utama dalam SSP dengan konsentrasi tertinggi di otak (5-15 mmol/kg jaringan otak). Sebagian besar sinapsis menggunakan glutamat, namun konsentrasi glutamat harus dijaga dalam kisaran fisiologis dikarenakan glutamat dapat memiliki sejumlah efek pascasinaptik, yang dimediasi oleh reseptor pascasinaptik seperti *alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate* (AMPA) dan *N-methyl-D-aspartate* (NMDA). Reseptor AMPA memainkan peran utama dalam menghasilkan arus postsinaptik rangsang dan bertanggung jawab untuk memicu potensi aksi, sedangkan reseptor NMDA memainkan peran penting dalam plastisitas sinaptik (Song *et al.*, 2014; Kahn *et al.*, 2015; Kruse and Bustillo, 2022).

Menurut hipotesis glutamatergik, gejala skizofrenia disebabkan oleh gangguan pada sistem neurotransmitter glutamat. Hipofungsi reseptor NMDA menyebabkan pelepasan glutamat yang berlebihan, hiperglutamatergik, dan hipermetabolisme. Namun, belum diketahui secara pasti bagaimana hipofungsi reseptor NMDA menyebabkan peningkatan kadar glutamat dan overaktivasi reseptor glutamat non-NMDA (Song *et al.*, 2014; Mccutcheon, Krystal and Howes, 2020; Yue, Huang and Duan, 2022).

Antagonis reseptor NMDA, seperti *phencyclidine* (PCP) atau ketamin, menghasilkan efek perilaku yang dianggap seperti gejala positif skizofrenia, tetapi juga menghasilkan defisit sosial dan kognitif, terutama setelah pemberian berulang. Perubahan perilaku ini disertai dengan efek neurobiologis yang relevan

dengan patofisiologi skizofrenia, termasuk peningkatan pelepasan dopamin striatal, hipofrontalitas, pelepasan glutamat *Dorsolateral Prefrontal Cortex* (DLPC), dan kerusakan struktur otak. Peningkatan pelepasan dopamin striatal pada skizofrenia mungkin didorong oleh kelainan glutamatergik pada korteks frontal dan hipokampus (Mei, Wu and Zhou, 2018; Egerton *et al.*, 2020).

Perubahan kadar glutamat dalam SSP dapat mencerminkan perubahan kadar glutamat di darah dan begitu sebaliknya. Beberapa penelitian melaporkan adanya korelasi positif antara kadar glutamat dalam darah dan SSP, namun hasil penelitian ini tidak konsisten dengan beberapa penelitian lainnya (Song *et al.*, 2014).

Studi Madeira memperoleh ODS dengan onset penyakit dibawah 5 tahun menunjukkan peningkatan rasio glutamin/glutamat atau penurunan glutamat dalam darah dibandingkan kontrol sehat. Sedangkan ODS kronis menunjukkan penurunan rasio glutamin/glutamat atau peningkatan glutamat dibandingkan kontrol sehat (Madeira, Alheira, Calcia, Thuany C. S. Silva, *et al.*, 2018). Hasil ini sesuai dengan penelitian Ivanova dkk, bahwa kadar serum glutamat pada ODS secara signifikan lebih tinggi ($21,35 \pm 5,5$ nmol/ μ l) dibandingkan dengan kelompok kontrol sehat ($13,69 \pm 5,25$ nmol/ μ l; $p < 0,001$). Kadar glutamat dalam serum ODS tidak berhubungan dengan gejala positif atau negatif. (Ivanova *et al.*, 2014).

Defisit kognitif pada skizofrenia berhubungan dengan ketidakseimbangan berbagai neurotransmitter, termasuk glutamat, GABA, dopamin, asetilkolin, dan histamin. Ketidakseimbangan glutamat dan GABA terutama terjadi di area DLPFC, yaitu bagian otak yang berperan penting dalam memori kerja.

Normalnya, memori kerja ditunjang oleh peningkatan aktivitas gelombang gamma pada sel saraf piramidal glutamatergik. Namun, pada pasien skizofrenia dengan defisit kognitif, peningkatan aktivitas gamma ini tidak terjadi saat otak diberi tugas memori kerja. Kondisi ini juga berhubungan dengan berkurangnya stimulasi reseptor NMDA oleh glutamat di sel piramidal. Aktivasi reseptor NMDA dapat disebabkan oleh kadar KYNA yang tinggi di DLPFC (Chiu *et al.*, 2018).

Hubungan antara polimorfisme gen PRODH, kadar prolin, KYNA, dan glutamat terhadap patofisiologi skizofrenia telah banyak diteliti, namun belum ada studi yang secara khusus meneliti hubungan antara polimorfisme gen PRODH, kadar KYNA, kadar glutamat, dan fungsi kognitif secara terpadu, terutama pada populasi di Sumatera Barat. Penelitian akan dilakukan di RSJ HB Saanin Padang dengan pertimbangan RS tersebut merupakan satu-satunya Rumah Sakit Jiwa Pemerintah di Sumatera Barat. Berdasarkan penelitian Dian dkk (2021), jumlah rawatan pasien Skizofrenia di RSJ Prof HB Saanin Padang adalah sebanyak 2356 orang dan 768 orang didiagnosis dengan Skizofrenia (Suhery, Sari and Fitria, 2023). Sumatera Barat dengan prevalensi skizofrenia yang relatif tinggi memiliki karakteristik sosial-budaya unik yang mungkin memengaruhi manifestasi gangguan ini, namun belum banyak dieksplorasi dalam penelitian biomarker dan neurokognitif.

Oleh karena itu, peneliti ingin mengetahui Hubungan Polimorfisme Gen PRODH rs372055 dan rs2870984, Kadar Prolin, Kadar KYNA Dan Kadar Glutamat Dengan Fungsi Kognitif Skizofrenia Di Sumatera Barat. Apabila penelitian ini berhasil mengetahui adanya hubungan antara Polimorfisme gen PRODH dengan fungsi kognitif maka gen ini dapat menjadi biomarker fungsi

kognitif ODS. Identifikasi biomarker biologis seperti kadar prolin, KYNA, dan glutamat diharapkan dapat membantu dalam pemilihan farmakologis dan non-farmakologis yang lebih efektif, mengurangi dampak defisit kognitif, serta meningkatkan kualitas hidup pasien skizofrenia.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat hubungan antara polimorfisme gen PRODH rs372055 dan rs2870984 dengan Fungsi Kognitif ODS di Sumatera Barat?
2. Apakah terdapat hubungan antara kadar prolin dengan Fungsi Kognitif ODS di Sumatera Barat?
3. Apakah terdapat hubungan antara kadar KYNA dengan Fungsi Kognitif ODS di Sumatera Barat?
4. Apakah terdapat hubungan antara kadar glutamat dengan Fungsi Kognitif ODS di Sumatera Barat?
5. Apakah terdapat hubungan antara kadar Prolin dan kadar KYNA pada ODS di Sumatera Barat?
6. Apakah terdapat hubungan antara kadar Prolin dan kadar glutamat ODS di Sumatera Barat?
7. Apakah terdapat hubungan antara kadar KYNA dan kadar glutamat ODS di Sumatera Barat?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis hubungan polimorfisme gen PRODH rs372055 dan rs2870984, kadar prolin, kadar KYNA, kadar glutamat dengan kejadian skizofrenia di Sumatera Barat.

1.3.2 Tujuan Khusus

Penelitian ini memiliki beberapa tujuan khusus sebagai berikut:

1. Menganalisis hubungan antara polimorfisme gen PRODH rs372055 dan rs2870984 dengan Fungsi Kognitif ODS di Sumatera Barat
2. Menganalisis hubungan antara kadar prolin dengan Fungsi Kognitif ODS di Sumatera Barat
3. Menganalisis hubungan antara kadar KYNA dengan Fungsi Kognitif ODS di Sumatera Barat
4. Menganalisis hubungan antara kadar glutamat dengan Fungsi Kognitif ODS di Sumatera Barat

1.4 Manfaat Penelitian

1. Dalam Bidang Pengetahuan

Manfaat yang diharapkan dari hasil penelitian ini adalah sumbangan ilmu pengetahuan dengan mengidentifikasi polimorfisme gen PRODH rs372055 dan rs2870984, kadar prolin, kadar KYNA dan kadar glutamat dengan fungsi kognitif pasien Skizofrenia di Sumatera Barat.

2. Dalam Bidang Penerapan Klinis

Manfaat yang diharapkan dari hasil penelitian ini adalah sebagai pertimbangan penggunaan gen PRODH sebagai biomarker fungsi kognitif ODS dan intervensi farmakologis penatalaksanaan ODS dengan gangguan fungsi kognitif di masa yang akan datang.

