

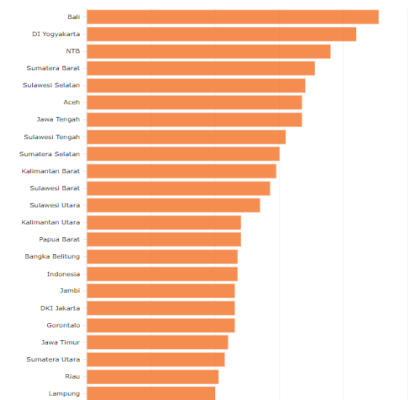
BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit gangguan jiwa sampai saat ini masih menjadi permasalahan serius, pada tahun 2016 sekitar 35 juta orang mengalami depresi dan 21 juta mengidap skizofrenia. Skizofrenia merupakan gangguan jiwa berat yang ditandai dengan gangguan yang sangat berat pada proses berpikir, sehingga memengaruhi bahasa, persepsi, dan perasaan diri. Penyakit skizofrenia ditandai dengan munculnya dua atau lebih dari gejala-gejala sebagai berikut yaitu: delusi, halusinasi, gangguan bicara (*disorganization speech*), tingkah laku katatonik dan adanya gejala-gejala negatif. Skizofrenia biasanya menyerang pasien dewasa yang berusia 15-35 tahun. Penyakit ini menyerang 7/1000 orang. (Sutrisna dan Aisyah, 2011; Wulansari, 2021)

Skizofrenia telah diidentifikasi sebagai salah satu gangguan kesehatan utama di dunia. Gangguan mental ini memiliki efek signifikan pada populasi dunia, yaitu memengaruhi lebih dari 21 juta orang, dimana 50% dari penderita tidak menerima pengobatan yang sesuai, dan 90% dari penderita yang tidak mendapat pengobatan tepat tersebut terjadi di negara berkembang. Prevalensi penderita skizofrenia di Indonesia tercantum dalam gambar 1 (Kementrian Kesehatan; Sutrisna dan Aisyah, 2011).



Gambar 1.1 Prevalensi Skizofrenia di Indonesia

Penyebab dari penyakit ini adalah multi kausa dan multi faktor seperti faktor genetik, faktor neurodevelopmental, faktor sosial, faktor imun dan degeneratif pada sistem saraf pusat. (Sutrisna dan Aisyah, 2011; Lestari, 2014; Gupta dan Kulhara, 2010) Gen memainkan peranan penting dalam skizofrenia, pasien skizofrenia memiliki variasi gen yang jarang dijumpai yang merupakan hasil dari penghapusan atau duplikasi segmen gen. (Hermiati dan Harahap, 2018)

Teori mengusulkan bahwa, pada individu yang secara genetik cenderung mengalami skizofrenia, paparan infeksi pada kehamilan selama kehidupan janin kemudian mengganggu perkembangan otak normal, yang dimediasi melalui respons imun terhadap infeksi ini. (Upthegrove & Barnes, 2014) Kandidat utama yang berperan terhadap infeksi ini adalah sitokin yang terkait dengan peradangan (disebut sitokin proinflamasi). Sitokin merupakan protein pensinyalan polipeptida larut yang terlibat dalam inisiasi dan pemeliharaan respon imun dan berfungsi sebagai mediator penting dari persilangan antara otak dan sistem kekebalan. Infeksi akan mengaktifkan sitokin proinflamasi (serta faktor kekebalan lainnya), seperti *Tumor Necrosis Factor* (TNF)- α , interleukin (IL)-1 β , dan IL-6, yang memainkan peran penting dalam pertahanan awal melawan infeksi dan inisiasi dan/atau perkembangan peradangan. Selanjutnya, paparan janin terhadap sitokin proinflamasi telah dikaitkan dengan lesi pada *white matter* otak janin, serta kelainan perkembangan saraf, seperti *leukomalacia* periventrikular, kelumpuhan otak, dan keterbelakangan mental. (Fatjo-Vilas dkk 2012; Fineberg & Ellman, 2013)

Sitokin juga memainkan peranan yang kompleks pada skizofrenia, disebabkan atau dihasilkan dari proses neuropatologis lainnya. Pada otak, sitokin mungkin terlibat dalam mengatur beberapa neurotransmiter, seperti serotonin, noradrenalin, dopamin dan glutamat. Interaksi sitokin dengan dopamin dan glutamat diketahui relevan terhadap patofisiologi skizofrenia. (Mansur dkk, 2012) IL-1 β merupakan sitokin proinflamasi agonis pada reseptor interleukin-1 yang terlibat dalam proses perkembangan sistem saraf, di mana dapat memiliki efek neurotoksik dan bisa menjadi pelindung sistem saraf. Gen yang mengkode interleukin-1 β (IL-1 β) terletak pada kromosom 2q14. Beberapa studi asosiasi dalam sampel Kaukasia menunjukkan bahwa variabilitas genetik pada IL-1 β mungkin meningkatkan risiko skizofrenia, khususnya varian -511 C/T. Seperti penelitian yang dilakukan pada 356 individu dari 89 keluarga yang terdampak skizofrenia oleh Rosa dkk di tahun 2003, didapatkan adanya hubungan antara alel -511 T di wilayah promotor gen IL-1 β gen dengan psikosis yang menunjukkan kemungkinan peran gen ini dalam kerentanan untuk gangguan spektrum skizofrenia. Penelitian lain oleh Hanninen dkk tahun 2006 pada 113 pasien skizofrenia Finlandia dan 393 kontrol sehat, didapatkan bahwa polimorfisme IL-1 β -511 merupakan faktor modulasi yang memengaruhi usia onset skizofrenia. Begitu juga dengan hasil penelitian oleh Sasayama dkk di tahun 2011 pada 533 pasien dengan skizofrenia di Jepang, menunjukkan bukti pertama bahwa polimorfisme gen IL-1 β terkait dengan kerentanan skizofrenia pada populasi Jepang. (Fatjo-Vilas dkk, 2012; Hanninen dkk, 2007; Lesh dkk, 2018; Rosa dkk, 2004; Sasayama dkk, 2011; Upthegrove dan Barnes, 2014)

Penduduk Provinsi Sumatera Utara menurut golongan etnis terdiri dari penduduk asli Sumatera Utara, penduduk asli pendatang dan penduduk asing. Suku Batak merupakan salah satu penduduk asli Sumatera Utara. Berdasarkan studi oleh Tampubolon tahun 2015 dan Puspasari tahun 2019 mengenai karakteristik penderita skizofrenia yang dirawat inap di RSJ Prof. Dr. M. Ildrem Medan, diketahui bahwa proporsi tertinggi penderita skizofrenia adalah suku Batak. Penelitian pro inflamatori terkait etnis sudah dilakukan juga di Indonesia, khususnya di Sumatera Utara. Beberapa studi diantaranya adalah mengenai kadar Tumor Necrosis Factor- α dan hubungannya dengan fungsi kognitif pada skizofrenia dengan suku Malayan-Mongoloid oleh Amin dan kawan-kawan pada tahun 2019. Penelitian lain tentang adanya hubungan antara polimorfisme gen INF- γ +874 A/T dengan skizofrenia pada ODS suku Batak dengan kelompok kontrol oleh Damanik dan kawan-kawan pada tahun 2020 dan penelitian oleh Saragih dan kawan-kawan tahun 2021 tentang perbedaan antara frekuensi kemunculan alel G dan alel C varian -G174C IL-6 pada kelompok ODS suku Batak dengan kelompok kontrol. (Amin dkk, 2020; Damanik dkk, 2020; Puspasari, 2019; Saragih dkk, 2021; Tampubolon, 2015)

Sumatera Barat menempati urutan keempat tertinggi dari prevalensi skizofrenia di Indonesia. Di Sumatera Utara, suku Minangkabau termasuk salah satu penduduk asli pendatang. Suku Minangkabau menempati urutan kedua sebagai suku minoritas dengan jumlah terbanyak di kota Medan setelah suku Tionghoa. (Kementrian Kesehatan; Wahyudi, 2019)

Perbedaan genetik individu dari kelompok etnis yang berbeda dapat menentukan siapa yang rentan terhadap skizofrenia atau tidak, dan identifikasi variasi ini dapat membantu dalam memberikan perawatan yang dipersonalisasi kepada pasien. Perawatan yang dipersonalisasi juga melibatkan pencegahan dan pemberian perawatan kepada pasien, berdasarkan susunan genetik dan lingkungan mereka. *Genome-wide association study* (GWAS) telah terbukti sebagai teknik yang berguna dalam mengasosiasikan variasi dalam genom untuk penyakit tertentu dengan menggunakan prosedur statistik. (Falola dkk, 2017; Harrison, 2015)

Keberadaan penderita skizofrenia dianggap mengganggu bahkan membahayakan. Sering kali pasien ini disembunyikan bahkan dikucilkan, tidak dibawa berobat ke dokter karena ada rasa malu, bahkan ada juga yang dipasung. Jumlah penderita skizofrenia juga mengalami peningkatan setiap tahunnya. (Hermiati dan Harahap, 2018)

1.2 Rumusan Masalah

Penelitian mengenai polimorfisme interleukin-1 β –511 C/T pada orang dengan skizofrenia (ODS) masih sangat terbatas, dan tempat penelitiannya dilakukan hanya beberapa negara saja dengan hasil yang berbeda-beda. Sedangkan di Indonesia, khususnya di Sumatera Utara sendiri penelitian tentang perbandingan antara polimorfisme interleukin-1 β –511 C/T pada ODS suku Batak dan suku Minangkabau belum pernah dikerjakan sebelumnya. Berdasarkan latar belakang diatas, maka peneliti tertarik meneliti apakah terdapat perbedaan polimorfisme interleukin-1 β –511 C/T pada orang dengan skizofrenia suku Batak dan suku Minangkabau di Pematang Siantar.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui polimorfisme interleukin-1 β –511 C/T pada orang dengan skizofrenia suku Batak dan suku Minangkabau di Pematang Siantar.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Untuk mengetahui karakteristik demografik pada orang dengan skizofrenia suku Batak dan suku Minangkabau di Pematang Siantar.
2. Untuk mengetahui distribusi frekuensi alel polimorfisme interleukin-1 β –511 C/T pada orang dengan skizofrenia suku Batak dan suku Minangkabau.
3. Untuk mengetahui perbandingan genotip polimorfisme interleukin-1 β –511 C/T pada orang dengan skizofrenia suku Batak dan suku Minangkabau.

1.4 Hipotesis

1. Terdapat perbandingan distribusi frekuensi alel polimorfisme interleukin-1 β –511 C/T pada orang dengan skizofrenia suku Batak dan suku Minangkabau.
2. Terdapat perbandingan genotip polimorfisme interleukin-1 β –511 C/T pada orang dengan skizofrenia suku Batak dan suku Minangkabau.

1.5 Manfaat penelitian

1.5.1 Perkembangan Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan bagi praktisi kesehatan untuk mengetahui kesesuaian teori neurodevelopmental yaitu mengetahui polimorfisme Interleukin-1 β –511 C/T orang dengan skizofrenia suku Batak dan suku Minangkabau.

1.5.2 Kesejahteraan Umat Manusia

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran peran faktor genetik pada kejadian skizofrenia.

1.5.3 Penelitian Selanjutnya

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan untuk penelitian selanjutnya.

1.5.4 Keterbatasan penelitian

Keterbatasan penelitian ini adalah subjek yang digunakan dalam penelitian masih dalam kelompok ODS, subjek yang digunakan terkesan sedikit subjek digunakan 120 orang dan jumlah sejenis sudah semakin banyak, tidak bisa mengendalikan semua faktor perancu yang mempengaruhi sitokin, jumlah subjek laki-laki dan perempuan yang berbeda jumlahnya.

1.5.5 Kebaruan Penelitian

Kebaruan penelitian ini adalah membandingkan polimorfisme interleukin- 1β – 511 C/T pada orang dengan skizofrenia suku Batak dan suku Minangkabau, dimana ini merupakan penelitian pertama di Indonesia.