

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Elevasi derajat kesehatan mental saat ini telah bertransformasi menjadi salah satu episentrum perhatian global dalam tatanan kesehatan masyarakat internasional. Manifestasi klinis dari disfungsi psikiatrik terbukti memberikan beban disabilitas langsung yang signifikan terhadap penurunan produktivitas hidup individu, yang dipicu oleh degradasi fungsi psikososial penderita di komunitas. Di antara berbagai spektrum patologis yang ada, skizofrenia diidentifikasi sebagai bentuk gangguan jiwa berat (*severe mental illness*) dan kronis yang menuntut manajemen terapeutik jangka panjang serta beban alokasi pembiayaan kesehatan (*healthcare expenditure*) yang sangat besar (Arisyandi, Rozalina and An, 2015).

World Health Organization (WHO) mendeskripsikan skizofrenia sebagai gangguan kejiwaan yang ditandai oleh hilangnya pemahaman terhadap realita dan perubahan perilaku yang dimanifestasikan dalam gejala seperti delusi, halusinasi, gangguan pikiran formal sehingga bicara juga tidak teratur yang dan perilaku yang tidak teratur. Gangguan kejiwaan ini disebut juga sebagai gangguan psikotik primer karena memiliki gejala psikotik sebagai ciri khasnya (WHO, 2024).

Sebagai manifestasi klinis yang kompleks, skizofrenia dikategorikan sebagai salah satu dekade penyebab disabilitas tersering dalam ranah kesehatan mental global. Data morbiditas makro mengindikasikan bahwa laju prevalensi gangguan ini menyentuh angka absolut 1% di tingkat internasional (Hany and Rizvi, 2024). Telaah retrospektif yang dipublikasikan oleh Charlson *et al.* (2018) memproyeksikan bahwa beban epidemiologi dunia pada tahun 2017 telah menyentuh batas kuantitatif sebesar 21 juta orang dengan kurva pertumbuhan yang bergerak progresif setiap tahunnya. Lebih lanjut, pemetaan kelompok umur mengidentifikasi fase dewasa awal hingga madya (25-54 tahun) sebagai jendela kerentanan tertinggi terhadap awitan sindrom ini, walaupun variabilitas parameter numerik antar-wilayah geografis riset masih menunjukkan dinamika yang dinamis pada beberapa laporan ilmiah sekunder.

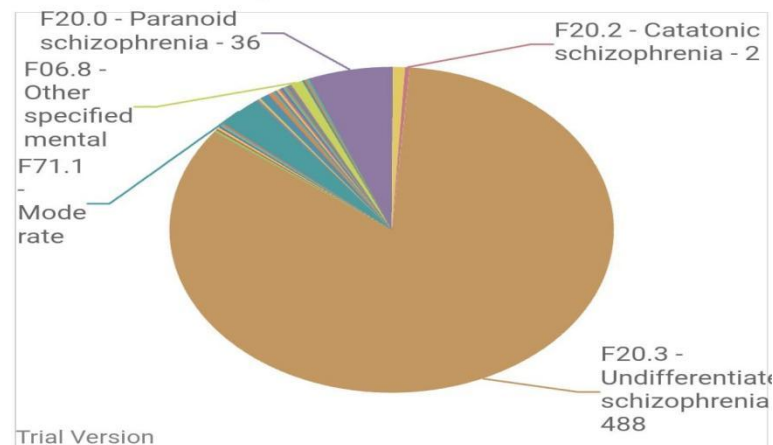
Berdasarkan basis data epidemiologi psikiatrik internasional, sebaran kasus skizofrenia merekam agregat kuantitatif aktif yang mengkristal pada angka 23 juta subjek klinis, yang merefleksikan laju kepadatan penyakit sebesar 0,29% pada populasi umum. Pola sebaran ini mengalami eskalasi linear ketika difokuskan pada kohort usia dewasa, dengan perolehan angka prevalensi menyentuh titik koordinat 0,43%. Identifikasi patofisiologis menunjukkan bahwa awitan sindrom neurodevelopmental ini secara persisten mengonseptualisasikan pola pertumbuhan puncaknya pada terminasi masa remaja serta fase dekade kedua kehidupan. Variabilitas laju insidensi ini juga dipengaruhi secara dominan oleh faktor biologis gender, di mana subjek pria menunjukkan kerentanan kronologis yang lebih awal dalam menghadapi risiko dekompensasi psikotik jika dikomparasikan dengan subjek Wanita (WHO, 2022).

Menurut Profil Kesehatan Indonesia pada tahun 2024, penderita gangguan jiwa berat yang telah mendapatkan layanan fasyankes dari tahun 2022 sampai dengan 2024 sebanyak 668.608 orang. Sebanyak 93,53% (625.331) dari total penyandang gangguan jiwa berat merupakan penderita skizofrenia dan sisanya yaitu sebesar 6,47% (43.277) adalah penderita psikotik akut. (Kemenkes, 2024)

Berdasar data dari SKI 2023, Prevalensi (Permil) Rumah Tangga yang Memiliki ART dengan Gangguan Jiwa Psikosis/skizofrenia di Kalimantan barat dilaporkan sebesar 2,2 per mil (‰), artinya dari setiap 1.000 rumah tangga di Kalimantan Barat, diperkirakan terdapat sekitar 2 hingga 3 rumah tangga yang memiliki anggota dengan gangguan jiwa psikosis atau skizofrenia. (Kemenkes, 2023)

Menurut data SIMRS RSJ Sudiyanto Sintang pasien rawat inap pada tahun 2024 tercatat sebanyak 581 orang. Sedangkan pada tahun 2025, data pasien rawat inap yang tercatat sampai bulan September 2025 sebanyak 535 orang. Prevalensi pasien rawat inap dengan diagnosa medis skizofrenia sebanyak 83,99% sebagaimana ditunjukkan dalam gambar 1 (RM RSJ SUDIYANTO, 2024).

Penyakit Terbesar



Gambar 1. 1 Grafik penyakit terbanyak di rawat Inap RSJ Sudiyanto Sintang Tahun 2024

Sumber (RM RSJ SUDIYANTO, 2024)

Determinasi penegakan diagnosis skizofrenia secara konvensional bertumpu pada ketajaman sirkuit wawancara klinis retrospektif (anamnesis) dan evaluasi status present fisik pasien. Namun, seiring dengan akselerasi inovasi sains, batasan diagnostik tersebut mengalami perluasan paradigma melalui pemanfaatan data biomakro berbasis neurosains dan rekayasa genetika. Aksesibilitas teknologi pencitraan otak mutakhir ini bertindak sebagai instrumen penunjang komparatif yang sangat vital untuk meminimalkan bias subjektivitas operator, mengeklusi patologi struktural serebral, serta mengoptimalkan *patient safety* sepanjang siklus perawatan (Hany and Rizvi, 2024).

Pergeseran paradigma ilmiah berhasil memetakan bahwa skizofrenia merupakan manifestasi dari perpaduan linear antara kode genetik bawaan dengan pajanan variabel lingkungan. Kontribusi heritabilitas bertindak sebagai prediktor utama dalam mengukur derajat kerentanan psikiatrik seseorang. Melalui pemodelan data epidemiologi retrospektif oleh Lu et al. (2017), ditemukan korelasi signifikan di mana eksistensi riwayat penderita gangguan jiwa berat dalam pohon silsilah keluarga melambungkan kerentanan subjek hingga menyentuh angka 10 kali lebih berisiko mengalami dekompensasi psikotik dibandingkan individu yang bersih dari riwayat komorbiditas psikopatologis familial (Lu et al., 2018).

Justifikasi keilmuan psikiatri mengalami penguatan yang signifikan seiring

dengan kemajuan instrumen neurobiologis dalam memetakan anomali biokimia serebral. Pengadopsian teknik *Positron Emission Tomography* bertindak sebagai instrumen jangkar untuk meminimalkan bias subjektivitas dalam melihat fungsi reseptor sinaptik. Rekam jejak penelitian oleh (Kesby *et al.*, 2015) mengekstraksi data krusial bahwa awitan dekompensasi psikotik berakar pada disregulasi transmisi sistem saraf saraf, khususnya lewat akumulasi senyawa dopamin yang non-fisiologis pada struktur striatum kranial. Sintesis ini melahirkan pemahaman baru yang melandasi akurasi pemberian terapi psikofarmaka serta penyusunan algoritma perawatan yang lebih presisi berbasis data bio-klinis terstandarisasi (Ridho Akbar Syafwan, 2025).

Hipotesis dopaminergik menegaskan bahwa dekompensasi psikotik pada penderita skizofrenia dipicu oleh konduksi impuls yang eksekutif di sepanjang jalur mesolimbik kranial. Proyeksi neurotransmiter ini bertanggung jawab penuh dalam mengawal stabilitas emosional (afektif) dan proses berpikir (kognitif). Transformasi keilmuan genetika berhasil memetakan adanya alterasi struktural berupa polimorfisme reseptor dopamin tipe D2 sebagai basis kerentanan heritabilitas penderita. Eksistensi mutasi titik berupa penukaran nukleotida tunggal (*Single Nucleotide Polymorphism* / SNP) menjadi jangkar biologis yang memengaruhi heterogenitas simptomatologi klinis, sehingga memicu variabilitas respons terhadap pemberian regimen terapi obat antipsikotik atipikal (M Stahl, 2021).

Eksistensi DRD2 di tatanan neuroanatomi limbik dan bagian posterior otak memegang peran vital selaku situs pengikatan (*binding site*) utama dari mekanisme kerja obat antipsikosis. Disregulasi pada aspek konduksi neurokimia serta struktur reseptor ini melandasi hipotesis patomekanisme dekompensasi psikotik kronis. Atas dasar tersebut, gen penentu reseptor dopamin tipe 2 ini diposisikan sebagai variabel heritabilitas primer pemicu sindrom skizofrenia. Melalui pendekatan farmakogenomik, keberadaan variasi polimorfisme genetika pada lokus DRD2 teridentifikasi secara empiris menjadi faktor perancu yang menentukan derajat efikasi terapeutik serta tingkat keberhasilan remisi simptomatologi klinis pasien. Skizofrenia merupakan gangguan Psikotik kronis dengan Patofisiologi kompleks

yang melibatkan interaksi faktor genetik dan lingkungan. Salah satu kandidat gen penting adalah DRD2 (Dopamin Reseptor D2), yang sering menjadi target terapi antipsikotik dan subjek dari banyak studi asosiasi genetik (Fitri, Saleh and Theodorus, 2022).

Keberadaan gen DRD2 akan membuktikan secara ilmiah pengaruhnya terhadap kejadian penyakit skizofrenia. Identifikasi gen Dopamin Reseptor D2 (DRD2) akan dilakukan menggunakan *Polimerase Chain Reaction* (PCR).

PCR merupakan teknik amplifikasi yang kuat yang dapat menghasilkan pasokan segmen DNA tertentu (yaitu Amplikon) dalam jumlah besar hanya dari sejumlah kecil bahan awal (yaitu cetakan DNA atau urutan target) (Lorenz, 2012).

Eksistensi teknologi PCR bersandar pada kemampuan oligonukleotida primer dalam mengenali urutan basa DNA target tanpa memicu kontaminasi silang dengan sekuens non-spesifik. Keunggulan struktural dari teknik kaskade ini terletak pada efisiensinya untuk menggandakan materi genetik yang terbatas hingga mencapai batas ambang deteksi kuantitatif yang adekuat. Karena proses fotokopi biologis ini dikawal oleh enzim polimerase yang memiliki viabilitas tinggi terhadap amplifikasi galat, bias analitik dapat ditekan seminimal mungkin. Karakteristik presisi tersebut melandasi tingginya dependensi sektor pelayanan kesehatan dan hukum dalam memanfaatkan output PCR sebagai parameter mutlak penegakan diagnosis penyakit infeksius maupun identifikasi profil personil forensik (Hidayat, 2020). Pada saat ini uji molekuler untuk mendeteksi asam nukleat dalam spesimen biologis merupakan alat diagnostik yang berharga yang mendukung diagnosis klinis dan mendukung keputusan terapeutik (Anvari *et al.*, 2020).

Eksistensi pengujian berbasis PCR menawarkan solusi alternatif di tengah keterbatasan instrumen diagnostik standar yang rumit dan memakan biaya besar. Dari aspek manajemen risiko, teknik pengujian *in vitro* ini memitigasi potensi bahaya infeksi biologis pada laboran karena mengeliminasi fase propagasi patogen hidup. Kinerja kinetik PCR dalam mengidentifikasi isolat bakteri dicirikan oleh ketajaman penapisan spesimen yang tinggi, sehingga meminimalkan risiko hasil *false negative* dalam waktu yang relatif singkat. Karakteristik metodologi yang konstan dan mudah diduplikasi ini memperluas pemanfaatan PCR melampaui batas

diagnostik klinis harian, yakni sebagai instrumen pelacakan kluster epidemiologis serta determinasi klasifikasi taksonomi bakteri di tingkat komunitas (Amalia *et al.*, 2020).

Identifikasi gen DRD2 pada spesimen menggunakan primer dengan susunan basa *Forward* 5'-TGTACAATACGCGCTACAGCTCCA-3' dan susunan basa *Reverse* 3'-ATGCACTCGTTCTGGTCTGCGTTA-5' dengan panjang fragmen sebesar 127 *basepairs* (bp) (Taheri *et al.*, 2023).

B. Rumusan Masalah

Apakah terdapat gen DRD2 pada spesimen darah pasien dengan diagnosa klinis skizofrenia yang dirawat di RSJ Sudiyanto Sintang?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengidentifikasi keberadaan gen DRD2 pada pasien skizofrenia yang dirawat di RSJ Sudiyanto Sintang.

2. Tujuan Khusus

- a. Mengidentifikasi gen DRD2 di panjang basa tertentu pada spesimen darah pasien skizofrenia yang dirawat di RSJ Suidyanto Sintang.
- b. Mendeskripsikan hasil Amplifikasi gen DRD2 pada spesimen darah pasien skizofrenia yang dirawat di RSJ Sudiyanto Sintang.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Penulis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan dan pemahaman awal mengenai keberadaan gen DRD2 pada spesimen darah pasien skizofrenia yang sedang dirawat di RSJ Sudiyanto Sintang.

2. Manfaat Masyarakat

Hasil Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai identifikasi gen DRD2 pada spesimen darah pasien skizofrenia yang sedang dirawat di RSJ Sudiyanto Sintang

3. Manfaat Pendidikan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah pustaka bagi bahan pendidikan sebagai bahan referensi mengenai identifikasi gen DRD2 pada spesimen darah pasien skizofrenia yang sedang dirawat di RSJ Sudiyanto Sintang.

E. Keaslian Penelitian

Telah banyak penelitian pada populasi internasional, ada beberapa kekosongan ilmiah yang masih belum terisi, khususnya pada konteks lokal Kalimantan Barat di Kabupaten Sintang. Keaslian penelitian pada penelitian ini ditunjukkan pada tabel 1.1 dibawah ini.

PERPUSTAKAAN

NPP. 6171052A2000001



POLITEKNIK 'AISYIYAH PONTIANAK

Tabel 1. 1 Keaslian Penelitian

Judul dan penulis	Tahun	Fokus Penelitian	Metode / Spesimen & (Populasi)	Korelasi Klinis / Temuan Utama	Alamat / Sumber
<i>The rs1076560 polymorphism and schizophrenia-related intermediate phenotypes: A systematic review and meta-analysis</i>	2017	Polimorfisme rs1076560 DRD2; hubungan dengan <i>intermediate phenotype</i> (misal: aktivitas otak, fungsi kognitif dll)	Review sistematis + meta analisis dari studi-imaging & fungsional	Menunjukkan bahwa alel rs1076560 terkait dengan perubahan aktivitas frontostriatal, fungsi kognitif, respons otak, walaupun hasil antar studi tidak selalu seragam	PubMed; link: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28104410/
<i>Polimorfisme Gen rs1799732 (-141C) Terhadap Terapi Aripiprazole pada Pasien Skizofrenia (Palembang, Universitas Sriwijaya)</i>	2022	Polimorfisme rs1799732 (-141C ins/del) di promotor DRD2; respons terhadap terapi aripiprazole	Review literatur (38 studi) (pasien skizofreni)	Mereview bahwa polimorfisme ini bisa mempengaruhi respons terhadap Aripiprazole; menyoroti variabilitas antar individu	Jurnal Sains dan Kesehatan: Vol. 4 No. 2 (2022); link: https://jsk.ff.unmul.ac.id/index.php/JSK/article/view/392
<i>DRD2 Gene -141C insertion/deletion polymorphism among schizophrenia patients: The first investigation in Palembang, Indonesia (Ziske Maritska dkk.)</i>	2022	Polimorfisme rs1799732 (-141C ins/del) DRD2	Cross-sectional; pasien skizofrenia di Palembang	Menemukan frekuensi alel del/ins; data dasar frekuensi varian di populasi Indonesia; tapi korelasi klinis masih terbatas	AGRIS record 2022; link: https://agris.fao.org/search/en/providers/122436/records/675ab1900ce2cede71cd88c5

Tabel 1. 2 (lanjutan)

<i>The Gender-Specific Association of DRD2 Polymorphism with Metabolic Syndrome in Patients with Schizophrenia (Siberia, Rusia)</i>	2022	Polimorfisme rs1799732 dan rs4436578 DRD2; hubungan dengan sindrom metabolik pada pasien yg memakai antipsikotik	Populasi pasien skizofrenia pada beberapa wilayah Siberia; analisis genetik + klinis metabolik	Temuan: rs1799732 berkaitan dengan risiko sindrom metabolik pada pasien skizofrenia jenis kelamin perempuan; memberikan contoh efek samping klinis terkait gen DRD2	PubMed; link: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35893053/
---	------	--	--	---	---

PERPUSTAKAAN

NPP. 6171052A2000001

<i>Polymorphism of the DRD2 Gene and Its Potential Influence on PANSS Scores in Patients with Schizophrenia: A Study Conducted in South Sumatra, Indonesia (Bintang Arroyantri Prananjaya dkk.)</i>	2025	Polimorfisme (rs6277 dan mungkin lainnya) DRD2; hubungan dengan skor PANSS (gejala positif/negatif)	Survei / studi potong lintang pada pasien skizofrenia di Palembang / Sumatra Selatan	Ada hubungan antara varian DRD2 dengan skor klinis PANSS: menunjukkan bahwa genetik DRD2 dapat mempengaruhi	<i>International Journal of Neuropsychopharmacology</i> ; Vol. 28 Supplement 1, 2025; link: https://academic.oup.com/ijnp/article/28/Supplement_1/169/8009665
---	------	---	--	---	---

POLITEKNIK 'AISYIYAH PONTIANAK

<i>Hypermethylation and increased expression of the DRD2 gene in schizophrenia (Qing L. et al., 2025)</i>	2025	Hipermetilasi CpG upstream exon1/intron 1; juga pengukuran ekspresi gen/protein DRD2	Sample darah pasien skizofrenia vs kontrol; metode MethylTarget & ELISA	Hasil: hipermetilasi (methylation ↑) dan ekspresi gen turun (expression ↓) pada kelompok skizofrenia; terdapat perbedaan menurut jenis kelamin (lebih banyak situs signifikan pada pria)	<i>BMC Psychiatry</i> , 2025; DOI: 10.1186/s12888-025-07154-y; link: https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-025-07154-y
---	------	--	---	--	--

Pada penelitian Identifikasi Gen Dopamin Reseptor D2 (DRD2) Pada Pasien

skizofrenia di RSJ Sudiyanto Sintang'' terdapat beberapa kelebihan, diantaranya :

1. Populasi yang digunakan lingkup daerah.

Sebagian besar penelitian DRD2 pada skizofrenia di Indonesia masih terbatas pada Pulau Jawa, Sumatra, atau kota besar lainnya (misalnya studi DRD2-141C Ins/Del di Palembang sebagai yang pertama di wilayah Sumatra) (Maritska *et al.*, 2022). Di Kalimantan Barat, khususnya di Sintang dan di RSJ Sudiyanto, belum ada laporan yang terpublikasi mengenai varian gen DRD2 atau ekspresi/epigenetiknya pada pasien skizofrenia. Dengan demikian, data genetik dan molekular dari populasi ini akan menambah cakupan geografis dan keragaman etnis di Indonesia.

2. Kontekstualisasi variabel lokal.

Penelitian ini akan mempertimbangkan variabel lokal seperti etnis setempat, riwayat paparan lingkungan (gizi, stres, infeksi), serta pola pengobatan dan perawatan rumah sakit jiwa di Sintang. Hal ini bisa memungkinkan identifikasi modifikasi efek genetik oleh latar lokal (*gene-environment interaction*) yang mungkin berbeda dibanding populasi lain.

3. Implikasi translasi ke praktik klinis regional

Dengan menghubungkan varian atau ekspresi DRD2 dengan respons terapi (misalnya efektivitas antipsikotik, dosis, efek samping), penelitian ini memiliki potensi memberikan rekomendasi atau prediktor *biomarker* lokal dalam konteks Rumah Sakit Jiwa (RSJ) Sudiyanto. Hal ini menjembatani aspek molekular dengan aplikasi klinis di regional fasilitas kesehatan jiwa.

4. Kontribusi terhadap literatur epigenetik skizofrenia di Indonesia

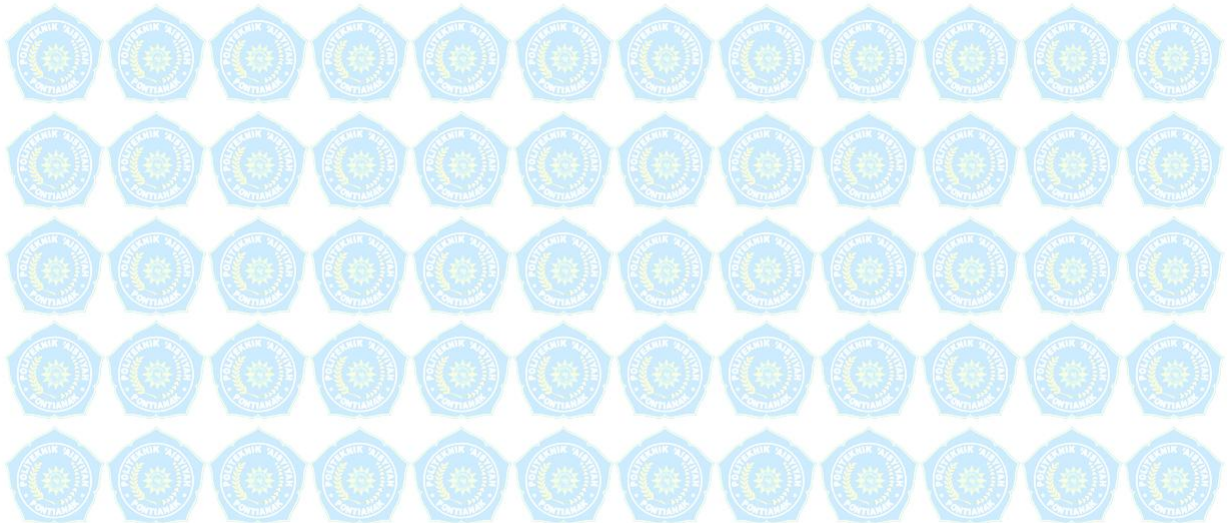
Studi epigenetik (khususnya *methylation* DRD2) dalam skizofrenia relatif baru dan berkembang pesat (misalnya review terbaru menyorot bahwa *epigenome-wide association studies* akan menjadi arah utama penelitian psikiatri masa depan). Penelitian ini menjadi salah satu upaya lokal untuk menerapkan konsep epigenetik ini di populasi Indonesia bagian barat dan membuka jalur penelitian lebih lanjut (misalnya *Epigenetik Global*, *Histon Modifications*, *miRNA*) di konteks lokal.

Keseluruhan, penelitian ini bukan hanya memperluas jangkauan populasi studi

DRD2 di Indonesia, tetapi juga menghadirkan kombinasi metodologis (genetik, ekspresi, epigenetik) dalam konteks klinis lokal, serta upaya translasi biomarker ke praktik regional. Kombinasi aspek tersebut menjadikan penelitian mempunyai aspek yang baru.

PERPUSTAKAAN

NPP. 6171052A2000001



POLITEKNIK 'AISYIYAH PONTIANAK