

Buku Ajar

Psikiatri Biologi

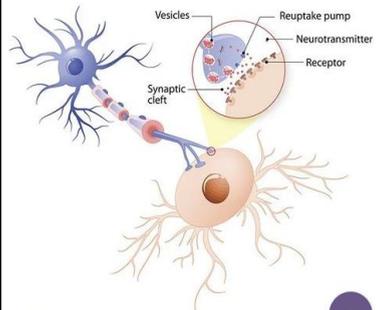


Foto: The University of Queensland



- ❖ dr. Innawati Jusup, M.Kes, Sp.KJ
- ❖ dr. Hang Gunawan Asikin, Sp.KJ
- ❖ dr. Widodo Sarjana AS, MKM, Sp.KJ

Penerbit :
Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro
2021

ISBN : 978-623-417-042-9

BUKU AJAR

PSIKIATRI BIOLOGI I

Mata kuliah : Psikiatri Biologi
Program Studi : PPDS-1 Psikiatri
Fakultas : Kedokteran

Disusun oleh :

dr. Innawati Jusup, M.Kes, Sp.KJ
dr. Hang Gunawan Asikin, Sp.KJ
dr. Widodo Sarjana AS, M.KM, Sp.KJ

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO

2021

Buku Ajar

Psikiatri Biologi I

Disusun oleh :

dr. Innawati Jusup, M.Kes, Sp.KJ

dr. Hang Gunawan Asikin, Sp.KJ

dr. Widodo Sarjana AS, M.KM, Sp.KJ

Mata Kuliah	: Psikiatri Biologi
SKS	: 3 SKS
Semester	: 1- 2
Program Studi	: Kedokteran
Fakultas	: Kedokteran



Diterbitkan oleh :
Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro

ISBN: 978-623-417-042-9

Dicetak oleh :

Fakultas Kedokteran

Universitas Diponegoro

Isi di luar tanggung jawab percetakan

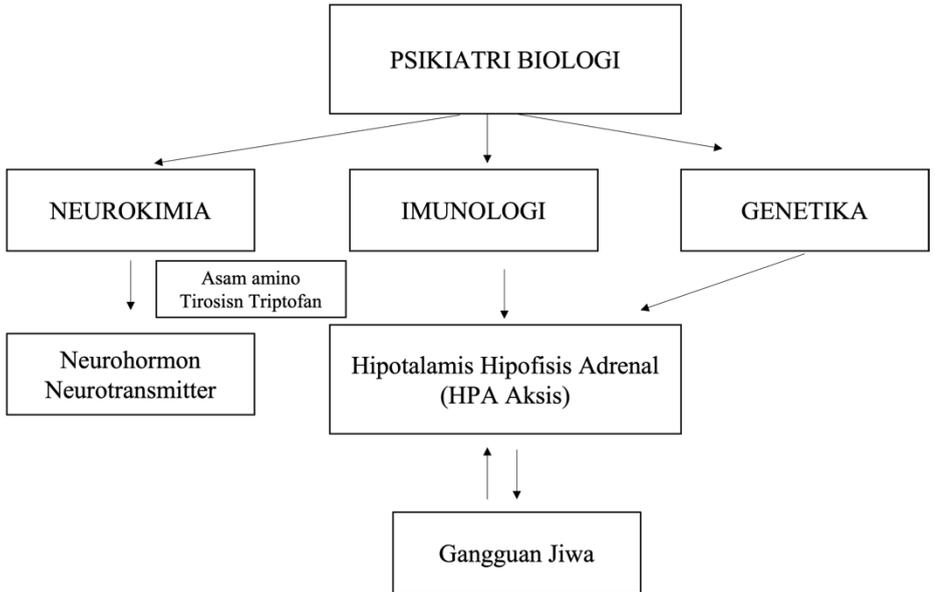
Editor materi : dr. Innawati Jusup, M.Kes, Sp.KJ

Editor tulisan dan Cover: dr Diana dan dr Kezia

Sumber Cover :

<https://www.enstocks3v.top/ProductDetail.aspx?iid=312848580&pr=87.88>

ANALISIS PEMBELAJARAN



KATA PENGANTAR

Buku Ajar Psikiatri Biologi seri 1 memaparkan tentang pengetahuan dasar tentang sistem komunikasi antar saraf dan psikoneuroimunologi diharapkan dapat membantu peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kedokteran Jiwa (PPDSIKJ) memahami mata kuliah psikiatri biologi. Setelah membaca dan memahami buku ajar ini peserta PPDSIKJ diharapkan mempunyai pemahaman dan pengetahuan yang cukup tentang dasar psikiatri biologi dalam memahami psikopatologi gangguan jiwa sehingga dapat memberikan diagnosis dan psikofarmaka yang tepat. Buku ajar ini dilengkapi dengan contoh kasus klinis, sehingga peserta PPDSIKJ diharapkan akan mempunyai kemampuan untuk melakukan komunikasi efektif, menggunakan sistem teknologi informasi, mawas diri dan mau belajar sepanjang hayat serta mempunyai etika, moral dan profesionalisme dalam praktek dan penelitian.

Masih banyak kekurangan dalam penyusunan buku ini, sehingga penulis terbuka untuk kritik dan saran yang membangun. Penulis berharap agar buku ini dapat bermanfaat bagi yang membacanya.

Penulis

DAFTAR ISI

ANALISIS PEMBELAJARAN	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR.....	ix
TINJAUAN MATA KULIAH.....	1
I. Deskripsi Singkat	1
II. Relevansi	1
III. Capaian Pembelajaran	2
POKOK BAHASAN I.....	4
SISTEM KOMUNIKASI ANTAR SARAF.....	4
I. Sub-Pokok Bahasan I ke-1	4
SISTEM SARAF.....	4
1. Pendahuluan.....	4
2. Penyajian	5
II. Sub-Pokok Bahasan I ke 2.....	8
SISTEM KOMUNIKASI SARAF	8
1. Pendahuluan.....	8
2. Penyajian	9
III. Sub - Pokok Bahasan I ke- 3	24
NEUROBIOLOGI SKIZOFRENIA.....	23
1. Pendahuluan.....	24
2. Penyajian	24
3. Penutup.....	30
Daftar Pustaka.....	32
Senarai	33
POKOK BAHASAN II.....	34
PSIKONEUROIMUNOLOGI	34
1. Pendahuluan	34
2. Penyajian.....	35
3. Penutup	43
Daftar Pustaka.....	44
Senarai	45
POKOK BAHASAN III	44

GENETIKA PSIKIATRI.....	44
1. Pendahuluan	45
2. Penyajian.....	46
3. Penutup	81
Daftar Pustaka.....	844
Senarai	86
BIOGRAFI PENULIS.....	87

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Reseptor-reseptor Iotropik dan Metabotropik	19
Tabel 2. Neurotransmitter dan Reseptor Iotropik dan Metabotropik	20
Tabel 3. Struktur neurotransmiter berdasarkan sekresi dan fungsinya	22
Tabel 4. Beda neurotransmiter dan neuromodulator	23
Tabel 5. Empat Paradigma Utama Genetika Psikiatri	51

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Tipe neuron berdasarkan ukuran dan bentuknya	7
Gambar 2. Potensial Aksi	10
Gambar 3. Potensial aksi dihantarkan	11
Gambar 4. Transmisi sinaptik sinapsis kimia	13
Gambar 5. Sinaps Listrik	14
Gambar 6. Sistem saraf.....	18
Gambar 7. Sinapsis.....	19
Gambar 8. Tujuh tahap proses biosintesis neurotransmiter.....	22
Gambar 9. Neurotransmiter dan Neurohormon	23
Gambar 10. Sintesis dan Aksi Dopamine Diterminasi	25
Gambar 11. Daur ulang dan regenerasi glutamate	28
Gambar 12. Faktor risiko terjadinya skizofrenia.....	28
Gambar 13. Posisi Delesi 22q11.2 dan gen pada regio tersebut	77

TINJAUAN MATA KULIAH

I. Deskripsi Singkat

Psikiatri biologis adalah salah satu cabang ilmu psikiatri yang bertujuan memahami gangguan mental dalam hal fungsi biologis sistem saraf. Interdisipliner dalam pendekatannya dan mengacu pada ilmu-ilmu seperti ilmu saraf, genetika, epigenetik, biokimia, psikofarmakologi dan fisiologi untuk menyelidiki dasar perilaku biologis dan psikopatologi. Psikiatri biologi menjelaskan prinsip-prinsip dasar dan menggalu lebih dalam berbagai gangguan mental. Kontribusi ilmu lain yang berkaitan dalam psikiatri biologi diantaranya neuroanatomi fungsional, pencitraan dan neuropsikologi dan farmakoterapi. Pengetahuan ini didapat melalui penelitian-penelitian, misalnya di bidang pencitraan otak, psikofarmakologi, dan neuroimunokimia.

Bidang psikiatri biologi meneliti semua dasar biologi (biokimia, imunologi, genetika, fisiologi, neurologi dan anatomi) yang berkaitan dengan perilaku. Penelitian klinis tentang terapi seperti obat, diet, penghindaran kontaminasi dengan lingkungan, latihan fisik, dampak stres kehidupan, dapat menyebabkan perubahan biokimia, semuanya ini dikaitkan dengan etiologi gangguan jiwa. Neurokimia mempelajari tentang sel-sel sistem saraf dan organisasi sel-sel ini menjadi sirkuit fungsional yang memproses informasi dan memediasi perilaku.

II. Relevansi

Diharapkan setelah mengikuti kuliah psikiatri biologi, mahasiswa mampu mengidentifikasi masalah kasus psikiatri yang

dikaitkan dengan dasar neurokimia, sehingga dapat melakukan diagnosis dan penatalaksanaan obat dengan tepat.

III. Capaian Pembelajaran

1. Capaian Pembelajaran Mata Kuliah (CPMK)

Capaian pembelajaran mata kuliah yang dicapai pada mata kuliah ini yaitu:

- a. Mahasiswa mampu memahami dasar teori psikiatri biologi dengan etiologi gangguan jiwa
- b. Mahasiswa mampu menganalisis kasus-kasus gangguan jiwa yang berhubungan psikopatologi biologis
- c. Mahasiswa mampu melakukan diagnosis dan merencanakan pendekatan terapi farmakologi serta terapi perilaku

2. Sub-Capaian Pembelajaran Mata Kuliah (Sub-CPMK)

Sub capaian pembelajaran mata kuliah yang dicapai pada mata kuliah ini yaitu:

- a. Mahasiswa mampu mempelajari makna dasar psikiatri biologi dalam aspek mencari etiologi gangguan jiwa
- b. Mahasiswa mampu mempelajari dasar teori sistem komunikasi antar sistem saraf dalam aspek gangguan jiwa
- c. Mahasiswa mampu mempelajari dasar teori psikoneuroimunologi dalam aspek gangguan jiwa
- d. Mahasiswa mampu mempelajari dasar teori genetika dalam aspek gangguan jiwa

3. Indikator

Indikator pencapaian pembelajaran mata kuliah psikiatri biologi ini yaitu:

- a. Mahasiswa mampu mempelajari makna dasar psikiatri biologi dalam aspek mencari etiologi gangguan jiwa (25%)
- b. Mahasiswa mampu mempelajari dasar teori sistem komunikasi antar sistem saraf dalam aspek gangguan jiwa (25%)
- c. Mahasiswa mampu mempelajari dasar teori psikoneuroimunologi dalam aspek gangguan jiwa (25%)
- d. Mahasiswa mampu mempelajari dasar teori genetika dalam aspek gangguan jiwa (25%)

Indikator-indikator tersebut dicapai melalui pembelajaran berupa kuliah ceramah, diskusi, serta pembuatan tugas-tugas dan laporan dengan melakukan evaluasi pembelajaran melalui ujian akhir semester.

4. Petunjuk Belajar

Mahasiswa diharapkan dapat membaca buku ajar ini yang memuat pokok-pokok bahasan psikiatri biologi yang dikuasai oleh mahasiswa pendidikan dokter spesialis jiwa tahap 1. Buku ajar ini tidak memuat secara detail mengenai masing-masing pokok bahasan, akan tetapi dapat memberikan gambaran pembelajaran berkaitan dengan pokok bahasan tersebut. Oleh karena itu, mahasiswa tetap harus membaca buku acuan lainnya seperti text book, jurnal maupun sumber buku lainnya untuk melengkapi khasanah keilmuan yang berkaitan. Mahasiswa dapat membaca buku-buku referensi melalui uraian daftar pustaka yang tertulis pada setiap pokok bahasan, ataupun mahasiswa dapat membaca sumber buku lain yang relevan.

POKOK BAHASAN I
SISTEM KOMUNIKASI ANTAR SARAF

dr. Innawati Jusup, M.Kes, Sp.KJ

I. Sub-Pokok Bahasan I ke-1

SISTEM SARAF

1. Pendahuluan

1.1. Deskripsi Singkat

Sistem komunikasi antar saraf melibatkan antara lain neuron dan neurotransmitter. Sel saraf atau neuron merupakan satuan kerja utama dari sistem saraf yang berfungsi menghantarkan impuls listrik yang terbentuk akibat adanya suatu stimulus (rangsang). Jutaan sel saraf ini membentuk suatu sistem saraf.

Sistem saraf merupakan suatu sistem tubuh yang terbentuk dari jaringan saraf yang terdiri dari beberapa macam sel yaitu sel saraf (neuron) dan sel glia. Sel glia merupakan sel penunjang neuron yang berada di sekeliling neuron.

1.2. Relevansi

Diharapkan setelah mengikuti kuliah psikiatri biologi khususnya neurokimia, mahasiswa mampu mengidentifikasi masalah kasus psikiatri yang dikaitkan dengan dasar neurokimia, sehingga dapat melakukan diagnosis dan penatalaksanaan obat dengan tepat.

1.3. Capaian Pembelajaran

1.3.1. Capaian Pembelajaran Mata Kuliah (CPMK)

Capaian pembelajaran mata kuliah yang dicapai pada mata kuliah ini yaitu:

- a. Mahasiswa mampu memahami dasar teori psikiatri biologi dengan etiologi gangguan jiwa

- b. Mahasiswa mampu menganalisis kasus-kasus gangguan jiwa yang berhubungan psikopatologi biologis
- c. Mahasiswa mampu melakukan diagnosis dan merencanakan pendekatan

1.3.2. Sub-Capaian Pembelajaran Mata Kuliah (Sub-CPMK)

Sub capaian pembelajaran mata kuliah yang dicapai pada mata kuliah ini yaitu:

- a. Mahasiswa mampu mempelajari makna dasar psikiatri biologi dalam aspek mencari etiologi gangguan jiwa
- b. Mahasiswa mampu mempelajari dasar teori neuron, sistem komunikasi antar sistem saraf, neurokimia dalam aspek gangguan jiwa

2. Penyajian

2.1. Uraian

Neuron

Neuron atau sel saraf merupakan sel yang bertanggung jawab untuk proses reaksi, transmisi dan proses pengenalan suatu stimuli. Neuron juga berfungsi untuk merangsang aktivitas dari sel-sel tertentu lainnya dengan melepaskan neurotransmitter.

Neuron merupakan sel yang rentan sehingga pada bagian dalam sel tersebut terdapat neurofilament atau neurofibril yang berperan sebagai kerangka yang disebut sebagai cytoskeleton. Neurofibril ini juga berfungsi untuk mengantarkan bahan metabolisme hingga ujung akson sel (anterograde transportation) dan juga untuk mentransferkan neurotransmitter ke sinaps (retrograde transportation).

Pada umumnya neuron terdiri atas tiga bagian yaitu dendrite, badan sel atau perikaryon dan axon atau neurite. Dendrite merupakan bagian dari neuron yang bertugas untuk menerima stimulus dari

lingkungan sekitar neuron, sel epitel sensoris maupun stimulus dari neuron lain. Dendrite biasanya pendek dan bercabang-cabang dan kebanyakan cabangnya memiliki pelebaran membentuk bulbusa pada ujungnya yang memungkinkan untuk menerima banyak ujung axon dari sel lainnya. Badan sel atau perikaryon merupakan pusat dari sel yang peka terhadap rangsangan. Axon atau neurite merupakan bagian sel yang memiliki fungsi untuk menimbulkan atau meneruskan impuls dari sel menuju sel yang lain seperti sel saraf, sel otot ataupun kelenjar.

Neuron memiliki ukuran dan bentuk yang bervariasi. Berdasarkan ukuran dan bentuk penonjolannya neuron dapat dibagi dalam klasifikasi sebagai berikut :

1. Neuron multipolar

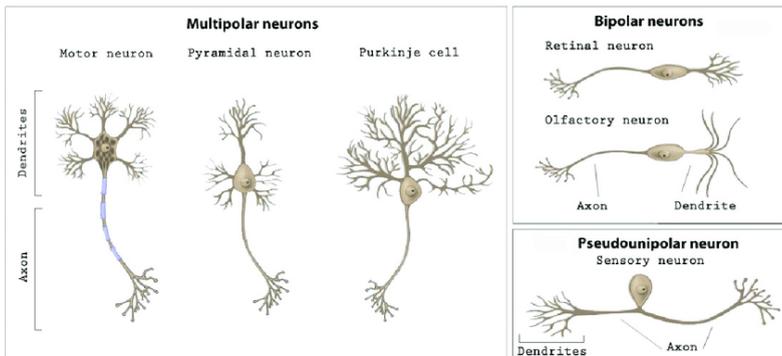
Merupakan neuron yang memiliki lebih dari dua penonjolan yang berupa satu axon dan yang lainnya adalah dendrit. Sebagian besar neuron pada tubuh adalah jenis multipolar.

2. Neuron bipolar

Merupakan neuron dengan satu axon dan satu dendrit. Ditemukan pada telinga, retina, mukosa olfaktorik.

3. Neuron pseudopolar

Merupakan neuron yang hanya memiliki satu penonjolan keluar dari badan sel kemudian bercabang menjadi dua menjadi dendrit pada cabang yang satu sebagai ujung saraf perifer dan satu lagi axon yang menuju sisten saraf pusat. Ditemukan pada ganglion spinale



Gambar 1. Tipe neuron berdasarkan ukuran dan bentuknya
 Sumber: Wibowo DS. Neuroanatomi untuk Mahasiswa Kedokteran. 2nd ed. Bandung: Bayumedia Publishing; 2011

Pada serabut saraf yang besar dan panjang, bagian axon terlindungi oleh selubung myelin. Selubung myelin pada axon ini terputus-putus dan celah antara dua selubung tersebut adalah nodus ranvier. Pengiriman impuls rangsangan akan menjadi lebih cepat melalui lompatan impuls pada nodus ranvier tersebut. Hal ini menyebabkan penjaralan impuls melalui saraf yang lebih besar akan lebih cepat dibandingkan serabut saraf yang kecil.

Neuron juga dapat diklasifikasikan berdasarkan fungsinya yaitu neuron motoris (efferent) dan neuron sensoris (afferent). Neuron motoris (efferent) berfungsi untuk mengontrol target organ sasaran. Neuron sensoris (afferent) berfungsi untuk menerima rangsangan sensoris baik itu dari lingkungan sekitar maupun dari dalam sel. Komunikasi antara sel afferent dan efferent ini termasuk interneuron yang membentuk komunikasi dan integrasi jaringan saraf.

II. Sub-Pokok Bahasan I ke 2

SISTEM KOMUNIKASI SARAF

1. Pendahuluan

1.1. Deskripsi Singkat

Semua fungsi yang dilakukan oleh sistem saraf, dari refleks motorik sederhana hingga fungsi yang lebih maju seperti membuat memori atau keputusan, memerlukan neuron untuk berkomunikasi satu sama lain. Sementara manusia menggunakan kata-kata dan bahasa tubuh untuk berkomunikasi, neuron menggunakan sinyal listrik dan kimia. Sama seperti seseorang dalam sebuah komite, satu neuron biasanya menerima dan mensintesis pesan dari beberapa neuron lain sebelum "membuat keputusan" untuk mengirim pesan ke neuron lain.

Agar sistem saraf berfungsi, neuron harus dapat mengirim dan menerima sinyal. Sinyal-sinyal ini dimungkinkan karena setiap neuron memiliki membran seluler bermuatan (perbedaan tegangan antara bagian dalam dan luar), dan muatan membran ini dapat berubah sebagai respons terhadap molekul neurotransmitter yang dilepaskan dari neuron lain dan rangsangan lingkungan.

Neuron mentransmisikan impuls saraf melalui impuls saraf atau potensial aksi yang dihasilkan pada membran plasma akson. Potensi aksi ini harus ditransmisikan melalui sinaps ke neuron kedua untuk mengirimkan impuls saraf ke target. Namun, cara transmisi impuls saraf melalui sinaps berbeda. Lebih jauh, kedua

jenis sinapsis mentransmisikan potensial aksi dengan cara yang berbeda.

1.2 Relevansi

Diharapkan setelah mengikuti kuliah sistem komunikasi saraf, mahasiswa mampu mengidentifikasi menjelaskan bagaimana neuron mentransmisikan saraf dan mengenai mengerti jalannya saraf.

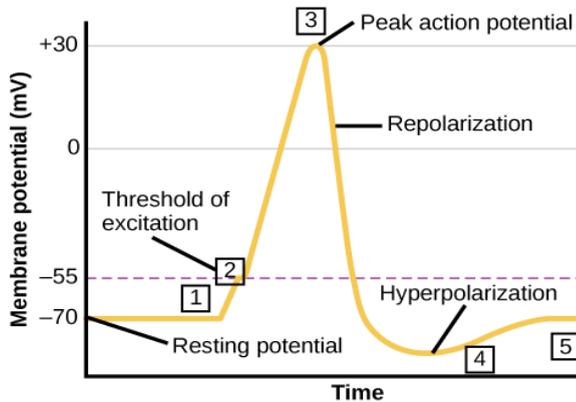
2. Penyajian

2.1 Uraian

Potensi Aksi

Sebuah neuron dapat menerima input dari neuron lain dan, jika input ini cukup kuat, mengirim sinyal ke neuron hilir. Transmisi sinyal antar neuron umumnya dilakukan oleh bahan kimia yang disebut neurotransmitter. Transmisi sinyal di dalam neuron (dari dendrit ke terminal akson) dilakukan oleh pembalikan singkat potensial membran istirahat yang disebut potensial aksi. Ketika molekul neurotransmitter mengikat reseptor yang terletak di dendrit neuron, saluran ion terbuka. Pada sinapsis rangsang, pembukaan ini memungkinkan ion positif masuk ke neuron dan mengakibatkan depolarisasi membran—penurunan perbedaan tegangan antara bagian dalam dan luar neuron. Stimulus dari sel sensorik atau neuron lain mendepolarisasi neuron target ke potensial ambangnya (-55 mV). tidak+saluran di akson hillock terbuka, memungkinkan ion positif masuk ke dalam sel (Gambar 3).

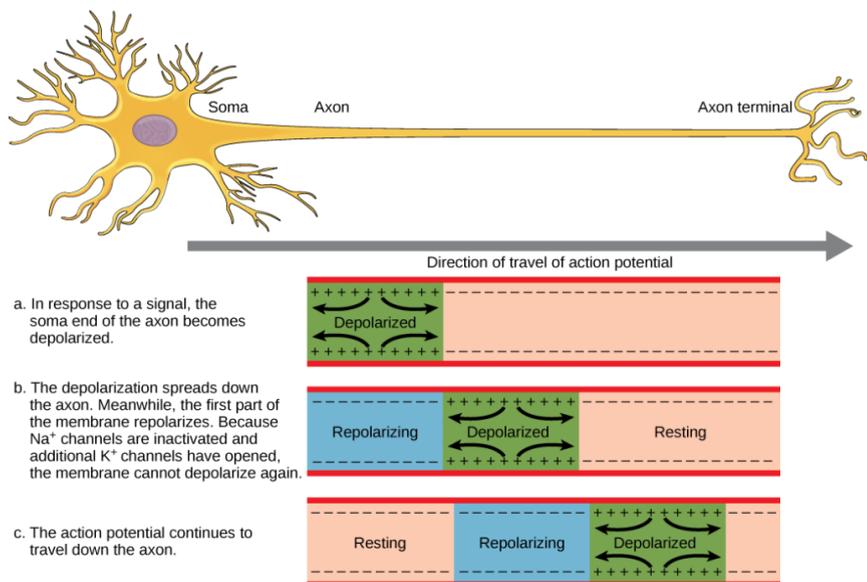
Pembentukan potensial aksi dapat dibagi menjadi lima langkah, yang dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Potensial Aksi

Sumber : Lumen : *Biology for Majors II Module 14 The Nervous System*

1. Stimulus dari sel sensorik atau neuron lain menyebabkan sel target mengalami depolarisasi menuju potensial ambang.
2. Jika ambang eksitasi tercapai, semua Na^+ saluran terbuka dan membran terdepolarisasi.
3. Pada potensial aksi puncak, K^+ saluran terbuka dan K^+ mulai meninggalkan sel. Pada saat yang sama, Na^+ saluran dekat.
4. Membran menjadi hiperpolarisasi sebagai K^+ ion terus meninggalkan sel. Membran hiperpolarisasi berada dalam periode refraktori dan tidak dapat menyala.
5. K^+ saluran ditutup dan Na^+/K^+ transporter mengembalikan potensi istirahat.



Gambar 3. Potensial aksi dihantarkan

Sumber : Lumen : *Biology for Majors II Module 14 The Nervous System*

Myelin dan Penyebaran Potensi Aksi

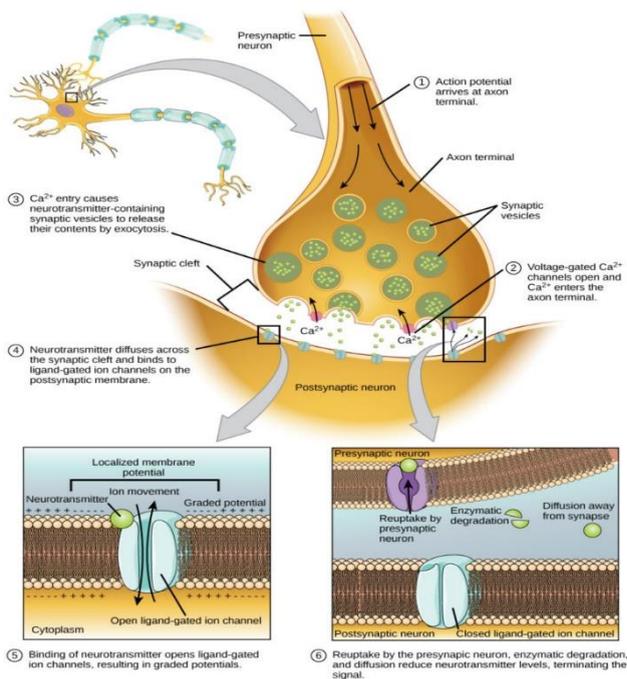
Agar potensial aksi dapat mengkomunikasikan informasi ke neuron lain, ia harus berjalan di sepanjang akson dan mencapai terminal akson di mana ia dapat memulai pelepasan neurotransmitter. Kecepatan konduksi potensial aksi di sepanjang akson dipengaruhi oleh diameter akson dan ketahanan akson terhadap kebocoran arus. Myelin bertindak sebagai isolator yang mencegah arus meninggalkan akson; ini meningkatkan kecepatan konduksi potensial aksi.

Sinapsis Kimia dan Listrik

Sinapsis atau "celah" adalah tempat di mana informasi ditransmisikan dari satu neuron ke neuron lainnya. Sinapsis biasanya terbentuk antara terminal akson dan duri dendritik, tetapi ini tidak benar secara universal. Ada juga sinapsis akson-ke-akson, dendrit-ke-dendrit, dan akson-ke-sel tubuh. Neuron yang mengirimkan sinyal disebut neuron prasinaps, dan neuron yang menerima sinyal disebut neuron pascasinaps. Perhatikan bahwa penunjukan ini relatif terhadap sinaps tertentu. Kebanyakan neuron bersifat prasinaptik dan pascasinaps. Ada dua jenis sinapsis: kimia dan listrik.

Sinapsis Kimia: Transmisi sinaptik

Sinapsis kimia adalah persimpangan di mana potensial aksi ditransmisikan melalui sinyal kimia. Kebanyakan persimpangan sel mamalia terdiri dari sinapsis kimia. Kesenjangan yang cukup dikenal sebagai celah sinaptik terjadi pada sinapsis kimia. Jarak gap bisa 10-20 nm. Transmisi impuls saraf melalui sinapsis kimia terjadi melalui pembawa pesan kimia yang dikenal sebagai neurotransmitter. Neurotransmitter ini disimpan dalam vesikula sinaptik dekat membran pra-sinaptik. Ketika potensial aksi mencapai terminal neuron pra-sinaptik, saluran ion Ca^{2+} yang terjaga tegangannya di membran pra-sinaptik diaktifkan untuk meningkatkan masuknya Ca^{2+} ke sel. Secara umum, konsentrasi Ca^{2+} lebih tinggi di bagian luar sel saraf. Ion Ca^{2+} memfasilitasi fusi vesikula sinaptik ke membran pra-sinaptik, melepaskan neurotransmitter ke celah sinaptik. Transmisi sinaptik sinapsis kimia ditunjukkan pada Gambar berikut



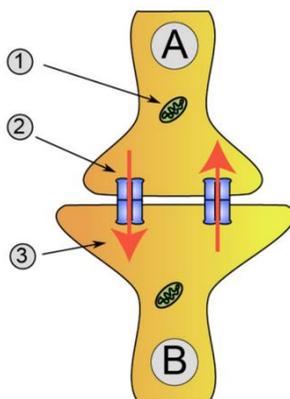
Gambar 4. Transmisi sinaptik sinapsis kimia

Sumber : Lumen : *Biology for Majors II Module 14 The Nervous System*

Neurotransmitter ini berdifusi melalui celah sinaptik dan berikatan dengan reseptor pada membran pasca-sinaptik. Reseptor post-sinaptik yang teraktivasi menyebabkan pembukaan atau penutupan berbagai jenis saluran ion setelah pengikatan neurotransmitter. Ini mengarah pada depolarisasi atau hiperpolarisasi membran post-sinaptik. Depolarisasi membran post-sinaptik menyebabkan potensi postsinaptik rangsang (EPSP), menghasilkan potensial aksi. Hiperpolarisasi membran post-sinaptik menyebabkan potensial postsinaptik penghambatan (IPSP), sehingga lebih kecil kemungkinannya untuk menghasilkan potensial aksi.

Sinaps Listrik: Transmisi Sinaptik

Sinapsis listrik adalah persimpangan di mana potensial aksi ditransmisikan melalui aliran ion yang terjadi dari neuron pra-sinaptik ke neuron pasca-sinaptik. Mereka terutama ditemukan pada vertebrata rendah dan invertebrata. Mereka juga ditemukan di otak mamalia. Secara umum, sinapsis listrik mengirimkan impuls saraf pada kecepatan yang lebih tinggi daripada sinapsis kimia. Sinapsis listrik mungkin tidak mengandung celah sinaptik atau celah sinaptik kecil. Sinapsis listrik terbentuk oleh gap junction. Selain itu, sinapsis elektrik dapat mengirimkan impuls saraf di kedua arah. Tindakan sinapsis listrik ditunjukkan pada gambar berikut.



*Gambar 5. Sinaps Listrik
(A - Neuron Pra-Sinaptik, B - Neuron Post-Sinaptik, 1 - Mitokondria, 2 - Saluran Ion, 3 - Sinyal Listrik)*

Sumber : Lumen : *Biology for Majors II Module 14 The Nervous System*

Namun, sinapsis listrik tidak dapat mengubah EPSP menjadi IPSP atau IPSP menjadi EPSP seperti yang dilakukan sinapsis kimia.

Sistem saraf

Semua fungsi yang dilakukan oleh sistem saraf, dari refleks motorik sederhana hingga fungsi yang lebih maju seperti membuat memori atau keputusan, memerlukan neuron untuk berkomunikasi satu sama lain. Sementara manusia menggunakan kata-kata dan bahasa tubuh untuk berkomunikasi, neuron menggunakan sinyal listrik dan kimia. Sama seperti seseorang dalam sebuah komite, satu neuron biasanya menerima dan mensintesis pesan dari beberapa neuron lain sebelum "membuat keputusan" untuk mengirim pesan ke neuron lain.

Agar sistem saraf berfungsi, neuron harus dapat mengirim dan menerima sinyal. Sinyal-sinyal ini dimungkinkan karena setiap neuron memiliki membran seluler bermuatan (perbedaan tegangan antara bagian dalam dan luar), dan muatan membran ini dapat berubah sebagai respons terhadap molekul neurotransmitter yang dilepaskan dari neuron lain dan rangsangan lingkungan.

Neuron mentransmisikan impuls saraf melalui impuls saraf atau potensial aksi yang dihasilkan pada membran plasma akson. Potensi aksi ini harus ditransmisikan melalui sinaps ke neuron kedua untuk mengirimkan impuls saraf ke target. Namun, cara transmisi impuls saraf melalui sinaps berbeda. Lebih jauh, kedua jenis sinapsis mentransmisikan potensial aksi dengan cara yang berbeda.

Sistem saraf terdiri dari dua jenis sel : neuron (sel saraf) dan glia (neuroglia)

Neuron

Neuron (sel saraf) terdapat dalam sistem saraf yang berfungsi menghantarkan impuls listrik yang terbentuk adanya suatu stimulus (rangsang). Jutaan sel saraf ini membentuk suatu sistem saraf. Transmisi sinaptik adalah proses neuron berkomunikasi dengan neuron lain (efektor).

Setiap neuron terdiri dari satu badan sel (soma) yang di dalamnya terdapat sitoplasma dan inti sel.

Dari badan sel keluar 2 macam serabut saraf, yaitu

- a. Dendrit berperan membawa sinyal masuk
 - b. Akson berperan membawa sinyal listrik dari neuron ke neuron lainnya, mengirim informasi ke bermacam neuron
- Sinyal-sinyal listrik yang dibawa oleh akson dengan potensial aksi. Akson sering memiliki ribuan cabang terminal, masing-masing berakhir sebagai pembesaran bulatm tombol sinaptik atau terminal sinaptik.

Pada tombol sinaptik, potensial aksi diubah menjadi pesan kimia yang, pada gilirannya, berinteraksi dengan neuron penerima (efektor). Pesan kimia terdapat dalam neurotransmitter.

Sel Glia

Glia berperan mendukung neuron bertindak sebagai unit fungsional sistem saraf. Di otak, sel glial lebih banyak dibanding sel neuron. Di otak, sel glial lebih banyak dibanding sel neuron.

Ada 4 jenis sel glial utama dalam sistem saraf.

1. Astrosit
2. Oligodendrosit
3. Mikroglia
4. Sel-sel Schwann (hanya ditemukan di sistem saraf perifer)

Jenis glia dan fungsinya :

Astrosit

Fungsi astrosit :

- Membantu mengatur aliran darah di otak
- Mempertahankan komposisi cairan yang mengelilingi neuron
- Mengatur komunikasi antara neuron di sinaps
- Membantu neuron menemukan jalan ke tujuan berkontribusi pada pembentukan sawar darah- otak
- Membantu mengisolasi otak dari zat-zat yang berpotensi toksik dalam darah

Mikroglia

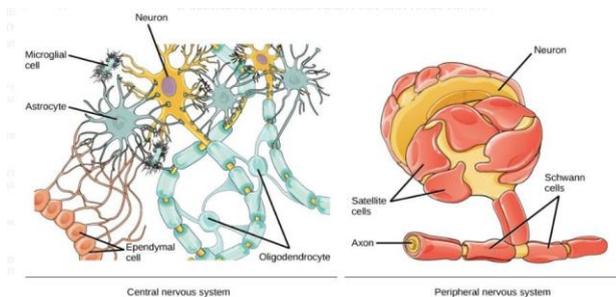
Fungsi mikroglia :

- Terkait dengan makrofag sistem kekebalan tubuh
- Bertindak mengangkat sel-sel mati dan puing-puing lainnya

Oligodendrosit = sel Schwan

Fungsi

- Menghasilkan mielin
- Zat isolasi yang membentuk selubung di sekitar akson dari banyak neuron
- Mielin secara dramatis meningkatkan kecepatan potensial aksi bergerak menuruni akson
- Memainkan peran penting dalam fungsi sistem saraf

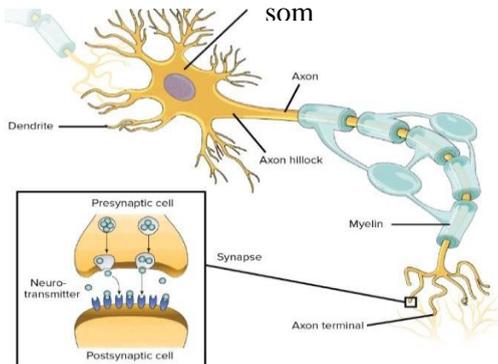


Gambar 6. Sistem saraf

Sumber : Lumen : *Biology for Majors II Module 14 The Nervous System*

Sinapsis

Sinapsis yang kompleks junctional antara membran presinaptik (sinaptik tombol-tombol) dan membran postsynaptic (permukaan reseptor neuron penerima/efektor). Presinaptik adalah sisi transmisi (tombol sinaptik). Postsinaptik adalah sisi penerima (dendrit, soma, atau efektor). Tombol sinaptik mengandung banyak vesikel. Vesikel sinaptik mengandung neurotransmitter. Tombol Sinaptik juga mengandung mitokondria, mikrotubulus, dan organel lainnya.



Gambar 7. Sinapsis

Sumber : Lumen : *Biology for Majors II Module 14 The Nervous System*

Reseptor

Reseptor adalah protein yang terletak pada membran neuronal terkait dengan neurotransmitter yang menyebabkan suatu pembukaan atau penutupan saluran ion spesifik.

Terdapat dua jenis reseptor:

- (1) ionotropik (reseptor ligand-gated)
- (2) metabotropik (reseptor G-protein-coupled)

Reseptor — reseptor ionotropik terdiri dari protein multimerik (protein yang berbeda, biasanya lima). Setiap subunit memiliki membran plasma dan berkontribusi terhadap pembentukan pori saluran ion. Reseptor ligand-gated, menggabungkan fungsi pengikat-transmitter dan saluran menjadi satu entitas molecular. Ketika neurotransmitter berikatan dengan situs reseptor, saluran ion terbuka dan respon dicetuskan. Jenis reseptori ini memediasi respon durasi cepat dan pendek.

Tabel 1. Reseptor-reseptor Ionotropik dan Metabotropik

	Reseptor Iontropik	Reseptor Metabotropik
Jumlah protein	Multimerik/protein berbeda	Protein tunggal
Saluran anion	Membran plasma sebagai pembentuk saluran ion	Tidak punya
Cara Kerja	Neurotransmitter berikatan dg reseptor → saluran ion terbuka → respon Dicituskan	Buka-Tutup sal. Ion melibatkan aktivasi molekul intermediate (G-protein) G-Protein: α, β, γ
	Memediasi respon durasi cepat & pendek	Aliran ion ke saluran Ion1/ > langkah metabolik

Tabel 2. Neurotransmitter dan Reseptor Iontropik dan Metabotropik

Neurotransmitter	Reseptor Iontropik	Reseptor metabotropik
Asetilkolin (Ach)	Nicotinik kolinergik	Muskarinik kolinergik
Glutamat	NMDA, AMPA, Kainate	mGlu1-mGlu8
GABA	GABA A	GABA B
Glisin	Reseptor glisin – sensitif – strichnin	-
Dopamin	-	D1 – D5
Norepinefrin	-	Reseptor adrenergic α dan β
Epinefrin		Reseptor adrenergic α dan β
Serotonin	5 HT3	5HT1, 5HT2, 5HT4
Histamin	-	H1, H2, H3
Adenosin	-	A1- A3
Peptida Opioid	-	Mu, Delta, kappa, ORL 1

Reseptor Asetilkolin Nikotik

Reseptor-reseptor ini terletak pada sambungan neuromuskuler (NMJ) dan neuron-neuron pusat. reseptor asetilkolin nikotik (nAChR) di NMJ terdiri dari lima subunit protein, yaitu: dua subunit alpha, satu subunit beta, satu subunit gamma, dan satu subunit delta. Setiap subunit meliputi empat lapisan membran. Dua puluh domain trans- membran dari lima subunit mengelilingi satu pori saluran sentral; domain transmembran yang hanya terdiri dari subunit- α .

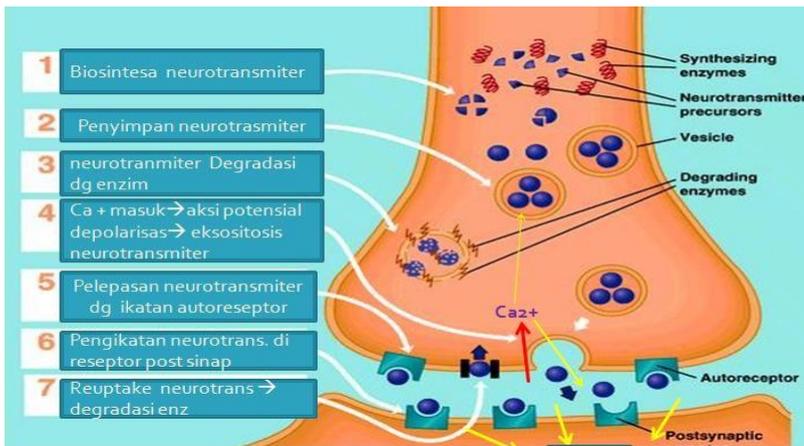
Ach berikatan dengan subunit- α dan membuka saluran untuk memungkinkan influks Na^+ dan efluks K^+ (agonis: Ach dan nikotin; antagonis: d-tubocurarine, adalah salah satu relaksan otot yang digunakan dalam prosedur-prosedur pembedahan)

Neurotransmitter

Aksi potensi tiba di tombol-tombol sinaptik memicu pelepasan neurotransmitter ke dalam celah sinaptik. Mekanisme molekuler tidak sepenuhnya dipahami. Aksi potensial menyebabkan saluran kalsium terbuka di membran tombol sinaptik. Ion kalsium memicu pelepasan neurotransmitter dari vesikel sinaptik ke dalam celah sinaptik secara eksositois. Neurotransmitter dilepaskan berdifusi di celah sinaps yang sempit. Pada membran postsinaptik, molekul neurotransmitter berikatan dengan molekul reseptor membran-terikat.

Neurotransmitter	Structure	Functional Class	Secretion Sites
Acetylcholine	$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+-(\text{CH}_3)_3$	Excitatory to vertebrate skeletal muscles; excitatory or inhibitory at other sites	CNS; PNS; vertebrate neuromuscular junction
Biogenic Amines			
Norepinephrine		Excitatory or inhibitory	CNS; PNS
Dopamine		Generally excitatory; may be inhibitory at some sites	CNS; PNS
Serotonin		Generally inhibitory	CNS
Amino Acids			
GABA (gamma aminobutyric acid)	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$	Inhibitory	CNS; invertebrate neuromuscular junction
Glycine	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	Inhibitory	CNS
Glutamate	$\text{H}_2\text{N}-\underset{\text{COOH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$	Excitatory	CNS; invertebrate neuromuscular junction
Aspartate	$\text{H}_2\text{N}-\underset{\text{COOH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	Excitatory	CNS
Neuropeptides (a very diverse group, only two of which are shown)			
Substance P	$\text{Arg}-\text{Pro}-\text{Lys}-\text{Pro}-\text{Gln}-\text{Gln}-\text{Phe}-\text{Gly}-\text{Leu}-\text{Met}$	Excitatory	CNS; PNS
Met-enkephalin (an endorphin)	$\text{Tyr}-\text{Gly}-\text{Gly}-\text{Phe}-\text{Met}$	Generally inhibitory	CNS

Tabel 3. Struktur neurotransmitter berdasarkan sekresi dan fungsinya.



Gambar 8. Tujuh tahap proses biosintesis neurotransmitter

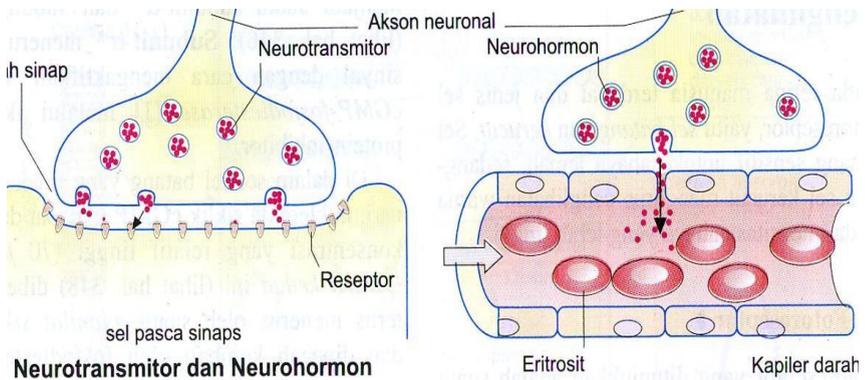
Sumber : Stahl, Stephen M. *Essensial Psychopharmacology Neuroscientific Basis and Practical Applications*.

Neurotransmitter dan neurohormon

Sel-sel saraf dapat mengatur organisme melalui pemberian substansi kimia. Dibeda 2 jenis: Neurotrasmitterdan neurohormon

Tabel 4. Beda neurotransmitter dan neuromodulator

NEUROTRANSMITER Sistem Saraf	NEUROMODULATOR Sistem Hormon
1. Reaksi thd rangsang cepat	1. Reaksi lambat tapi teratur
2. Pengaturan sistem saraf melalui serabut saraf	2. Pengaturan sistem hormon dgn mengirimkan hormon melalui pembuluh darah
3. Koordinasi secara elektrik	3. Koordinasi secara kimiawi



Gambar 9. Neurotransmitter dan Neurohormon

Sumber : Stahl, Stephen M. *Essensial Psychopharmacology Neuroscientific Basis and Practical Aplications.*

III. Sub - Pokok Bahasan I ke- 3

NEUROBIOLOGI SKIZOFRENIA

1. Pendahuluan

1.1 Deskripsi Singkat

Skizofrenia merupakan gangguan mental kronis ditandai dengan serangkaian gejala waham, halusinasi, pembicaraan / perilaku kacau) & gangguan kemampuan fungsi kognitif, psikopatologi gejala negatif dan positif skizofrenia.

Neurobiologi mempelajari tentang sel-sel sistem saraf dan organisasi sel-sel ini menjadi sirkuit fungsional yang memproses informasi dan memediasi perilaku. Interdisipliner dalam pendekatannya dan mengacu pada ilmu-ilmu seperti ilmu saraf, genetika, epigenetik, biokimia, psikofarmakologi dan fisiologi untuk menyelidiki dasar perilaku biologis dan psikopatologi.

1.2 Relevansi

Diharapkan setelah mengikuti kuliah neurobiologi skizofrenia, mahasiswa mampu mengidentifikasi masalah kasus skizofrenia yang dikaitkan dengan dasar neurokimia, sehingga dapat melakukan diagnosis dan penatalaksanaan obat dengan tepat.

2. Penyajian

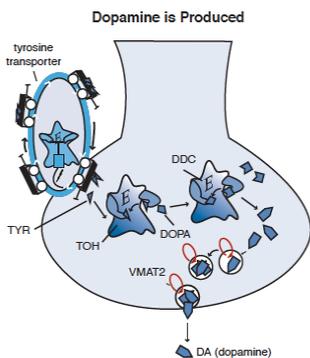
2.1 Uraian

Neurotransmitter dan Sirkuit pada Skizofrenia

Dopamine merupakan neurotransmitter hipotesis utama dari patofisiologi terjadinya skizofrenia. Sehingga untuk mengerti potensi peran dari dopamine sangat penting untuk mengerti bagaimana dopamine disintesis, metabolik dan regulasi; dan peran dopamine reseptor dan lokasi dari jalur dopamine itu sendiri.

Neuron Dopamin

Neuron dopamine mengutilisasi neurotransmitter dopamine (DA), dimana disintesis di dopaminergic nerve terminal dari asam amino tyrosine setelah dari ke neuron dari ruang ekstraseluler dan aliran darah oleh pompa tirosin atau transporter. Tirosin kemudian diubah menjadi dopamine melalui enzim tyrosine hydroxylase (TOH). DOPA kemudian diconvert ke dopamine (DA) oleh enzim DOPA decarboxylase (DDC). Setelah sintesis, dopamine dibawa ke vesikel sinaps melalui transporter vesikuler monoamine (VMAT2) dan disimpan disana sampai diperlukan ke sinaps saat neurotransmission.



Gambar 10. Sintesis dan Aksi Dopamine Diterminasi

Sumber : Stahl, Stephen M. *Essensial Psychopharmacology Neuroscientific Basis and Practical Applications*.

Neuron dopamine memiliki transporter presinaps (pompa reuptake) yaitu dopamine transporter (DAT), dimana khusus untuk dopamine dan yang akan mengterminasi aksi sinaps dopamine. Dopamine dapat dibawa keluar oleh celah sinaps dan kembali ke neuron presinaps melalui dopamine transporter (DAT). Dopamine juga dapat dihancurkan di extraseluler melalui *the enzyme catechol – O- methyl- transferase* (COMT). lainnya yang dapat menghancurkan dopamine adalah *monoamine oxidase A* (MAO-A) dan *monomamine oxidase B* (MAO-B) yang ada di mitokondria diantara neuron presinaps dan sel lainnya seperti glia. Reseptor dopamine juga meregulasi neurotransmitter dopamine. Transporter dopamine (DAT) berada di presinaps dan bertanggung jawab untuk mengeluarkan dopamine berlebih di sinaps. Kemudian transporter vesikuler monoamine (VMAT2) membawa dopamine ke vesikel sinaps untuk neurotransmitter selanjutnya Ada juga autoreseptor presinaps dopamine D₂ yang meregulasi pelepasan dopamine dari neuron presinaps . Fungsi reseptor presinaps D₂ yang paling dimengerti karena merupakan primary binding site untuk obat antipsikosis dan agonis dopamine untuk penyakit Parkinson.

Jalur Dopamin di Otak

Jalur dopamine di otak termasuk diantaranya adalah jalur mesolimbik, mesokortikal, nigrostriatal, tuberoinfundibular dan jalur kelima yang menginversi thalamus. Jalur Nigrostriatal dopamine projeks dari substansia nigra ke basal ganglia / striatum. Jalur Mesolimbik dopamine projeks dari midbrain ventral tegmental area ke nucleus accumbens (bagian dari system limbik). Jalur Mesokortikal dopamine projeks dari midbrain ventral tegmental area ke nucleus prefrontal cortex. Jalur Tuberoinfundibular dopamine

projeks dari hipotalamus ke anterior pituitary gland dan control sekresi prolactin.

Jalur dopamine kelima muncul dari beberapa tempat termasuk periaqueductal gray, ventral mesencephalon, nucleus hypothalamic dan nucleus lateral parabrachial dan proyeksi ke thalamus

- Jalur dopamine mesolimbik : simptom positif dan penghargaan
- Jalur dopamine mesokortikal : gejala kognitif, negatif dan afektif
- Jalur dopamine nigrostriatal : bagian dari sistem saraf ekstrapiramidal, mengontrol gerakan motorik
- Jalur dopamine tuberoinfundibular : menghambat pelepasan prolaktin

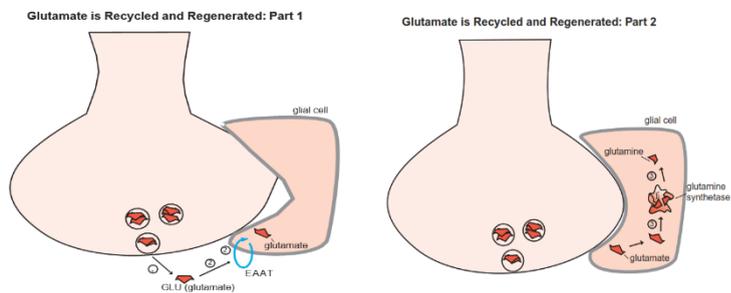
Glutamat

Dalam beberapa tahun terakhir, neurotransmitter glutamat telah mencapai peran teoritis kunci dalam patofisiologi skizofrenia yang dihipotesiskan, serta dalam sejumlah gangguan kejiwaan lainnya, termasuk depresi. Hal ini juga menjadi target utama dari agen psikofarmakologis baru untuk pengobatan skizofrenia dan depresi di masa depan.

Sintesis Glutamat

Glutamat atau asam glutamat adalah neurotransmitter yang merupakan asam amino. Penggunaan utamanya bukan sebagai neurotransmitter, tetapi sebagai blok pembangun asam amino untuk biosintesis protein. Ketika digunakan sebagai neurotransmitter, itu

disintesis dari glutamin di glia, yang juga membantu dalam daur ulang dan regenerasi lebih banyak glutamat setelah glutamat rilis selama neurotransmisi. Ketika glutamat dilepaskan dari vesikel sinaptik yang disimpan dalam neuron glutamat, ia berinteraksi dengan reseptor di sinaps dan kemudian dibawa ke glia tetangga oleh pompa reuptake yang dikenal sebagai transporter asam amino eksitatori (EAAT) (Gambar 4-6A). Neuron glutamat presynaptic dan situs postsynaptic neurotransmisi glutamat mungkin juga memiliki EAAT (tidak ditunjukkan pada gambar), tetapi EAAT ini tampaknya tidak memainkan peran penting dalam daur ulang dan regenerasi glutamat seperti EAAT di glia.



Gambar 11. Daur ulang dan regenerasi glutamate

Sumber : Stahl, Stephen M. *Essensial Psychopharmacology Neuroscientific Basis and Practical Applications*.

Setelah reuptake menjadi glia, glutamat diubah menjadi glutamin di dalam glia oleh enzim yang dikenal sebagai sintetase glutamin. Ada kemungkinan bahwa glutamat tidak hanya digunakan kembali, melainkan diubah menjadi glutamin, untuk menyimpannya di kolam untuk penggunaan neurotransmitter, daripada hilang ke dalam kolam untuk sintesis protein. Glutamin dilepaskan dari glia dengan transpor balik keluar dari glia dengan pompa atau transporter

yang dikenal sebagai transporter asam amino netral spesifik. Glutamin juga dapat diangkut keluar dari glia oleh transporter kedua yang dikenal sebagai transporter glial alanine-serine-cysteine atau ASC-T (tidak ditampilkan). Ketika SNAT glial dan ASC-Ts beroperasi ke arah dalam, mereka mengangkut glutamin dan asam amino lainnya ke glia. Di sini, mereka dibalik sehingga glutamin dapat keluar dari glia dan melompat ke neuron melalui jenis SNAT neuron yang berbeda, beroperasi di dalam dengan cara pengambilan kembali.

Begitu berada di dalam neuron, glutamin diubah kembali menjadi glutamat untuk digunakan sebagai neurotransmitter oleh enzim di mitokondria yang disebut glutaminase. Glutamat kemudian diangkut ke dalam vesikel sinaptik melalui transporter glutamat vesikuler di mana ia disimpan untuk pelepasan berikutnya selama transmisi saraf. Setelah dilepaskan, tindakan glutamat dihentikan bukan oleh kerusakan enzimatik, seperti pada sistem neurotransmitter lain, tetapi dengan penghapusan oleh EAAT pada neuron atau glia, dan seluruh siklus dimulai lagi.

2.2. Latihan

Diskusi Kasus

Seorang pria usia 40 tahun dengan keluhan keluarga marah tanpa sebab, sejak 20 tahun yang lalu telah mengalami gangguan jiwa, dengan pengobatan sembuh dengan pengobatan rutin 6 bulan, dan telah bekerja sebagai pengantar barang. Pasien tidak mau minum obat lagi, pada usia 30 tahun terjadi kekambuhan karena batal menikah, dirawat di RSJ, setelah pulang tidak mau bekerja, senang menyendiri di kamar, sejak 1 bulan yang lalu bertengkar dengan ayahnya, banting-banting barang, pergi ke kubura, merasa memiliki

ilmu kebal dan ilmu menyembuhkan orang sakit, mendengar bisikan. Waktu luang pasien digunakan menonton TV. Hubungan dengan ayah dan tetangganya kurang baik. RPS : trauma persalinan (+)

Status mental : kooperatif, kontak (+) wajar dapat dipertahankan, mood eutim, afek disforik, tidak serasi, persepsi halusinasi auditorik, waham magicmistik, tilikan derajat 1.

Pertanyaan :

1. Diskusikan tentang neuobiologi yang mendasari gejala yang terjadi pada kasus tersebut
2. Diskusikan diagnosis yang di hubungan dengan neurobiologi gejala yang terjadi pada kasus tersebut

3. Penutup

3.1. Rangkuman

Sel saraf memicu rangsangan atau impuls saraf dengan melepaskan neurotransmitter agar bisa membawa sinyal ke sel tubuh sasaran. Neurotransmitter atau molekul pembawa pesan kimia tersebut melakukan perjalanan antar sel dan menempel pada sel target. Proses ini akan memicu tindakan di sel target sehingga organ atau bagian tubuh tertentu dapat melakukan fungsinya.

3.2. Test Formatif

1. Laki- laki, usia 60 tahun, di diagnosa Parkinson, sering mengalami tremor. Defisiensi neurotransmiter susunan saraf pusat memproduksi:.....
 - a) serotonin
 - b) dopamin
 - c) asetilkolin

- d) glutamat
 - e) histamin
2. Wanita, 30 tahun, datang ke Puskesmas dengan keluhan malas dan tidak bersemangat. Selama 2 minggu. tidak nafsu makan, sehingga berat badan menurun. Dokter mendiagnosis depresi. Neurotransmitter serotonin dengan prazat....
- a) Tirosin
 - b) Melantomin
 - c) epinefrin
 - d) triptofan
 - e) serin
3. Neurotrasmitter yang kelompok asam amino
- a) endorphin, aspartate
 - b) gaba , aspartate
 - c) adenosin, serotonin
 - d) histamin, nitrogen oksida
 - e) somatostastin, glisin
4. Hasil akhir sekresi dari dopamin adalah.....
- a) monoaminoksidase
 - b) vanillymandelic acid
 - c) homosisten
 - d) katekolamin
 - e) adenosil metionin

3.3. Umpan Balik

Peserta PPDS diwajibkan memperluas referensi dari perpustakaan dan atau melalui e-learning/ e-book dan jurnal ilmiah di internet. Pemahaman selanjutnya di diskusi kasus penyakit pada diskusi ilmiah laporan kasus.

3.4. Tindak Lanjut

Apabila peserta PPDS harus mampu menjawab 80% semua pernyataan tes formatif dengan benar, maka mahasiswa dianggap telah dapat memahami pokok bahasan ini. Selanjutnya mahasiswa dapat mempelajari pokok bahasan lain. Bila belum mencapai 80% diharapkan mahasiswa mempelajari kembali.

3.5. Kunci Jawaban Test Formatif

1. B 2.D 3. B 4. B

Daftar Pustaka

1. Wibowo DS. Neuroanatomi untuk Mahasiswa Kedokteran. 2nd ed. Bandung: Bayumedia Publishing; 2011.
2. Tomba C. Primary brain cells in in vitro controlled microenvironments: single cell behaviors for collective functions. 2014; Available from: <http://www.theses.fr/2014GRENY039>
3. Biological psychiatry. Sumber : https://en.wikipedia.org/wiki/Biological_psychiatry
4. American Psychiatric Association. DSM V. 2013.hal 87-122
5. Benjamin J. Sadock VAS. Kaplan & Sadock. 2009.hal 150-155
6. Stahl, Stephen M. Essensial Psychopharmacology Neuroscientific Basis and Practical Applications. 2nd Edition. 2009.hal 365-400

Senarai

1. Nitrogen monoksida (bahasa Inggris: nitric oxide, endothelial-derived relaxing factor, nitrogen monoxide, NO) adalah senyawa dengan rumus kimia berupa NO yang berfungsi sebagai molekul sinyal intraselular pada manusia dengan modulasi berupa aliran darah, trombosis dan aktivitas neural. Molekul NO sering juga diproduksi oleh polutan dari asap rokok, kendaraan, dianggap bersifat toksik.
2. Kembar monozigot : zigot yang berasal dari 1 sel telur yang dibuahi (kembar identik)
3. Kembar dizigot : zigot-zigot yang berasal dari sel-sel telur yang berbeda

POKOK BAHASAN II
PSIKONEUROIMUNOLOGI
dr. Hang Gunawan Asikin, SpKJ

1. Pendahuluan

1.1. Deskripsi Singkat

Psikoneuroimunologi termasuk dalam psikiatri biologis adalah salah satu cabang ilmu psikiatri yang bertujuan memahami gangguan mental dalam hal fungsi biologis sistem saraf. Interdisipliner dalam pendekatannya dan mengacu pada ilmu-ilmu seperti ilmu saraf, imunologi dan fisiologi untuk menyelidiki dasar perilaku biologis dan psikopatologi. Psikiatri biologi menjelaskan prinsip-prinsip dasar dan menggalu lebih dalam berbagai gangguan mental. Kontribusi ilmu lain yang berkaitan dalam psikiatri biologi diantaranya neuroanatomi fungsional, pencitraan dan psikoneuroimunologi. Pengetahuan ini didapat melalui penelitian-penelitian, misalnya di bidang pencitraan otak, psikofarmakologi, dan neuroimunokimia.

Neuroimunologi mempelajari tentang sel-sel sistem saraf dan organisasi sel-sel ini menjadi sirkuit fungsional yang memproses informasi dan memediasi perilaku.

II. Relevansi

Diharapkan setelah mengikuti kuliah psikiatri biologi khususnya psikoneurokimia, mahasiswa mampu mengidentifikasi masalah kasus psikiatri yang dikaitkan dengan dasar neurokimia, sehingga dapat melakukan diagnosis dan penatalaksanaan obat dengan tepat.

III. Capaian Pembelajaran

1.3.1. Capaian Pembelajaran Mata Kuliah (CPMK)

Capaian pembelajaran mata kuliah yang dicapai pada mata kuliah ini yaitu:

- a. Mahasiswa mampu memahami dasar teori psikoneuroimunologi pada masalah gangguan jiwa
- b. Mahasiswa mampu menganalisis kasus-kasus gangguan jiwa yang berhubungan psikopatologi terkait imunologi
- c. Mahasiswa mampu melakukan diagnosis dan merencanakan pendekatan terapi farmakologi serta terapi perilaku

1.3.2. Sub-Capaian Pembelajaran Mata Kuliah (Sub-CPMK)

Sub capaian pembelajaran mata kuliah yang dicapai pada mata kuliah ini yaitu:

- a. Mahasiswa mampu mempelajari makna dasar psikoneuroimunologi dalam aspek hubungan dengan gangguan jiwa
- b. Mahasiswa mampu mempelajari dasar teori imunologi dalam aspek gangguan jiwa

2. Penyajian

2.1. Uraian

Imunologis

Dasar dari imunologis pada PNI (Psikoneuroimunologi) suatu interaksi antara behavior, neuroendokrin dan sistem imun. Dalam kajian imunologis, bahwa sel dapat melakukan *learning process* dan dapat mengalami stress. *Learning process* yang berperan adalah sel B yang sudah mengalami inisiasi oleh epitop dan imunogen. Dalam bidang psikoneuroimunologi dilakukan penelitian hubungan antara Otak dan sistem Imun melalui Hipotalamo-pituitary adrenal (HPA) Aksis dan Autonomic Nerve System (ANS)

Suatu sistem Imun terpapar suatu zat yang dianggap asing maka akan terjadi dua jenis respon

1. **Respon Non Spesifik**, adalah suatu proses imunitas bawaan, yang berperan disini adalah proses fagositosis. Seperti lekosit yang berperan dalam proses fagositosis seperti neutrofil dan Monosit. Proses yang lain adalah proses inflamasi, maka akan terjadi peningkatan aliran darah, peningkatan permeabilitas dan migrasi leukosit keluar vascular. Reaksi ini terjadi karena adanya pelepasan mediator mediator histamine (dilepas oleh basofil dan mastosit), vasoactive amin (dilepas oleh trombosit), anafilaktoksin (karena pelepasan mediator oleh mastoid dan basofil).
2. **Respon Imun Spesifik**, adalah suatu respon yang didapat. Limphosit yang memegang peranan pada respon ini

a. Ciri Utama dari Respon ini Adalah

- 1) Spesifitas, masing masing limphosit mengekspresikan reseptor yang spesifik
 - 2) Diversivitas, sistem imun mampu mampu membedakan berbagai macam antigen
 - 3) Memori, limphosit mampu mengingat antigen yang pernah dijumpainya
 - 4) Spesialisasi, sistem imun memberikan respon yang berbeda terhadap berbagai mikroba yang berlainan
 - 5) Membatasi diri (self limitation), semua respon imun yang normal akan mereda dalam waktu tertentu setelah rangsangan antigen
 - 6) Membedakan self dan non self, sistem imun menunjukkan toleransi terhadap antigen tubuh

b. Pembagian Respon spesifik

- 1) Respon imun selular, merupakan fungsi limfosit
- 2) Respon imun Humoral, dilaksanakan oleh sel B
- 3) Interaksi antara respon imun selular dengan respon imun humoral

Istilah Stres dan Stresor

1. Stress

Stress merupakan sindroma yang spesifik yang berisi semua perubahan sistem biologis yang non spesifik atau merupakan kondisi spesifik yang didasarkan oleh perubahan biologis yang non spesifik

- a. Stres Psikis, kondisi psikis yang merasa terancam
- b. Stres Biologis, berdasarkan konsep teori dari Hans Selye (GAS). Terdiri dari tiga tahap yaitu, aktivasi, Adaptasi dan exhaustion
- c. Stres Rekayasa, karakteristik lingkungan yang tidak nyaman ditempati makhluk hidup

2. Stresor

Stresor merupakan sumber stress, yang akan direspon oleh otak berupa stress perception yang kemudian direspon dengan perubahan respon Imun (dapat meningkat atau menurun).

Paparan stressor yang menyebabkan stress akan memberikan respon cepat dan lambat. Respon cepat dari otak berupa pelepasan corticotrophin releasing Hormone, kondisi seperti ini akan memberikan respon fight atau flight. Sedangkan respon lambat akan merangsang pelepasan glucocorticoid, yang akan menyebabkan gangguan pada mood

dan tingkah laku. Ini terjadi karena adanya interaksi antara Hipocampus, korteks prefrontal, amigdala dengan HPA aksis.

Stresor dalam psikoneuroimunologi dibagi menjadi

a. stressor fisik

b. stressor psikososial

c. stressor psikologis

3. Beban hidup dan stress

Stress psikis dan fisik ini akan menyebabkan kenaikan glucocorticoid, epinephrine dan nor epinephrine. Kondisi seperti ini akan mensupresi aktivitas sistem Imun, dengan mempengaruhi limphosit B dan limphosit T. Bila seseorang merasa tidak senang atau tidak bahagia makan juga akan terjadi supresi IgA yang mengakibatkan orang mudah terserang infeksi saluran pernafasan atas (ISPA).

Fisiologis Sistem Stres dan Beradaptasi

Stresor yang diterima otak, baik yang bersifat fisik atau biologis akan mendapatkan respon tubuh dalam tujuan menjamin haemostasis tubuh.

1. Kaitan aktivitas sistem Neurohormonal dengan Stres.

Untuk menjamin haemostasis tubuh stressor yang diterima otak (Biologis, psikis, atau non spesifik), akan mempengaruhi sistem katekolamin (adrenalin dan noradrenalin) dan juga menstimulasi saraf otonom (khususnya saraf simpatis). Kondisi seperti ini akan mempengaruhi,

A. Sistem Kardiovaskular

Kondisi kardiovaskular ini dengan gangguan neuroendokrin akan mempengaruhi Faktor pembuluh darah dan volume pembuluh darah.

Kortisol yang tinggi juga akan mempengaruhi pembentukan kolesterol. Stres juga akan mengaktifkan sistem katekolamin dan hipotalamus neuroendokrin yang akan menyebabkan kenaikan tekanan darah.

B. Stres dengan gangguan pengaturan glukosa

Kortisol dengan kadar normal berfungsi dalam metabolisme protein, karbohidrat dan lemak. Namun kortisol yang tinggi berfungsi sebagai katalisator yang menyebabkan kenaikan gula darah dan mempengaruhi fungsi insulin terkait dengan sensitivitas produksi dan reseptor sehingga glukosa darah tidak bisa diseimbangkan.

C. Stress dengan sistem Imun

Stres akan menyebabkan peningkatan CRH ini akan menyebabkan penurunan fungsi imun selular. Kondisi peningkatan kortisol juga akan pengecilan thymus dan sistem lymphoid. Kondisi kondisi seperti yang akan menurunkan sistem Imun tubuh sehingga lebih mudah terinfeksi dan untuk rekoveri dari suatu penyakit.

D. Stress dengan Infertilitas

Kondisi stress akan mempengaruhi spermatogenesis dan libido pada laki laki. Kondisi peningkatan CRH pada HPA aksis akan mengihibisi Luteinising hormone releasing, gonadotropin releasing Hormone sehingga akan terjadi Infertilitas

E. Stres dan pertumbuhan

Pada stress yang bersifat akut akan merangsang terbentuknya Growth Hormone, sedangkan pada stress kronis akan menyebabkan penurunan Growth Hormone. Kondisi kondisi seperti akan mempengaruhi pertumbuhan dari seseorang.

Pengaruh stress terhadap pasien

1. Stres sebagai suatu stimulant

Stressor yang dihasilkan oleh lingkungan mempunyai pengaruh terhadap stress. Stressor pada seseorang dapat berupa tekanan, kecemasan, konflik dan situasi krisis. Tantangan seperti itu akan menjadi suatu stimulus untuk mencoba menghadapi tantangan yang timbul.

2. Stress dipandang sebagai respon

Stressor akan menyebabkan suatu Stress Response dalam bentuk

a. Psikologis kecemasan, perasaan takut dan emosional

b. Komponen fisiologis seperti perut mulas, jantung berdebar dan badan berkeringat

c. Komponen behavioral, diam tidak mau berbicara, menyendiri, mudah tersinggung.

3. Stress sebagai interaksi antara individu dengan lingkungan.

Menurut Selye, kondisi suatu stress akan terjadi tiga fase

a. fase peringatan (alarm stage)

b. fase perlawanan atau adaptasi

c. tahap keletihan, dimana stress yang berkelanjutan menyebabkan gangguan haemostasis. Kondisi ini menyebabkan penyakit tertentu, yang dikenal dengan maladaptive

4. Stress dan ketahanan Immunologis

Stresor dapat menghambat proliferasi dari Limfosit. Akan terjadi penurunan dari jumlah subset sel T, terutama CD4 dan IL-4. Kondisi seperti ini akan mengurangi aktivitas dan mengakibatkan sel T menjadi lebih toleran. Pada kondisi stress akan meningkatkan jumlah ACTH yang akan mengaktifkan korteks adrenal untuk menghasilkan kortisol, ini akan menyebabkan terjadinya atrofi dari Thymus, limpa dan kelenjar limphe

Adaptasi

- Adaptasi Fisik

Seseorang jika mendapatkan suatu stressor akan berusaha membuat suatu coping dengan cara

1. Menghindar dari situasi yang krisis
2. Menghadapi, dimana mekanisme pertahanan tubuh berusaha menghadapi stressor dengan melibatkan sistem tubuh yang lain.
3. Adaptasi, upaya untuk menyesuaikan diri terhadap suatu stressor, dan berusaha mempertahankan suatu haemostasis atau suatu keseimbangan.

- Adaptasi Psikologis

Seseorang yang sedang sakit harus dihindarkan dari suatu stressor, karena suatu stressor dapat menyabakan

1. merasa terancam kesehatannya
2. kehilangan control
3. merasa kehilangan dan konsep diri
4. merasa terisolasi

5. takut mati

- Adaptasi social

Dukungan social sangat diperlukan pada seseorang yang sedang sakit, intervensi dapat dilakukan dengan

1. memberi kesempatan mengungkapkan perasaan
 2. menegaskan pentingnya pasien bagi orang lain
 3. mendorong pasien untuk mengungkapkan perasaan negatif
 4. memberikan umpan balik terhadap perilakunya
 5. memberikan keyakinan
 6. memberikan informasi
 7. berperan sebagai advokasi
 8. memberikan dukungan
 9. menghargai penilaian individu kebutuhan spiritual merupakan kebutuhan penting pada seseorang yang sedang sakit. Konsep spiritual tujuannya adalah pasien mampu ikhlas terhadap sakit yang dialaminya yang difokuskan pada
1. Mengontrol diri
 2. Ketabahan hati
 3. Memperkuat harapan yang realistis kepada pasien untuk kesembuhan
 4. Pandai mengambil hikmah

Kesimpulan

Suatu Stresor akan mendapatkan respon tubuh yang bertujuan menjamin haemostasis dan ini akan mempengaruhi HPA aksis, respon cepat akan menyebabkan kenaikan CRH yang akan memberikan respon fight atau flight. Respon lambat akan merangsang pelepasan glucocortikoid yang akan menyebabkan gangguan mood dan tingkah laku. Stresor yang menyebabkan suatu stress juga akan menurunkan fungsi imun selular yang akan menyebabkan penurunan daya tahan seseorang. Juga akan mempengaruhi pengaturan glukosa, infertilitas, sistem kardivaskular dan pertumbuhan seseorang.

2.2. Latihan

Seorang wanita usia 40 tahun, kawin, mempunyai anak 2 laki dan perempuan, kedua anak sudah kuliah, kebutuhan biaya sekolah dan makan di tanggung saudaranya, suami tidak mau bekerja, ibu tertutup dan malu dengan kondisinya keluarganya, kehidupan keluarga tidak harmonis sering bertengkar dengan suaminya, mengalami stress masalah keluarga, keadaan berlanjut sampai ibu tersebut di diagnosis kanker payudara stadium lanjut, lalu meninggal.

Pertanyaan:

Apakah ada hubungan stress yang berkelanjutan dengan kondisi penyakit fisiknya...jelaskan

3. Penutup

3.1. Rangkuman

Psikoneuroimunologi (PNI) merupakan kajian interaksi antara behaviour neuroendokrin dan sistem imun.

Stres sebagai respon terhadap stressor. HPA axis merupakan jalur yang banyak di gunakan menjelaskan hubungan dengan system immune

PNI berkonsep stress cell adalah pandangan dasar tentang pokok persoalan dalam memahami stress cell resisten (eustress) maupun kelelahan (distress).

3.2. Test Formatif

Soal: Pilihlah satu jawaban yang benar

1. Stres yang meningkatkan Growth Hormon adalah

- a. Stress Akut
- b. Stress Kronis
- c. Stress pada koping yang tidak baik
- d. Stress dengan koping yang baik
- e. Stress berulang

2. Vaksinasi akan berpengaruh pada

- a. Respon spesifik
- b. Respon non spesifik
- c. Pelepasan dari mediator mediator Histamin
- d. Pelepasan dari Kortisol
- e. Sistem HPA Aksis

3.3. Umpan Balik

Peserta PPDS diwajibkan memperluas referensi dari perpustakaan dan atau melalui e-learning/ e-book dan jurnal ilmiah di internet. Pemahaman selanjutnya di diskusi kasus penyakit pada diskusi ilmiah laporan kasus.

3.4. Tindak Lanjut

Apabila peserta PPDS harus mampu menjawab 80% semua pernyataan tes formatif dengan benar, maka mahasiswa dianggap telah dapat memahami pokok bahasan ini. Selanjutnya mahasiswa dapat mempelajari pokok bahasan lain. Bila belum mencapai 80% diharapkan mahasiswa mempelajari kembali.

3.5. Kunci Jawaban Test Formatif

1. A.
2. A

Daftar Pustaka

Buku Ajar Psikiatri. (2010). Jakarta : Badan Penerbit FK Universitas Indonesia.

Kaplan, HI, Sadock, BJ. (2010). Kaplan dan Sadock Sinopsis Psikiatri. Ed: Wiguna, I Made. Tangerang: Bina Rupa Aksara Publisher.

Suhartono Taat Putra. Psikoneuroimunologi Kedokteran. Edisi 2 Universitas Airlangga.2011

Senarai

1. Stres : gangguan tubuh dan pikiran yang disebabkan oleh perubahan dan tuntutan kehidupan
2. Supresi : tindakan yang dipilih secara sadar untuk menutupi pikiran, perasaan atau dorongan terkait perilaku tertentu
3. Imunologi : ilmu yang mempelajari sistem imun atau daya than tubuh dan sejumlah bentu gangguan sistem imun
4. Kanker : penyakit yang terjadi akibat pertumbuhan sel-sel abnormal yang tidak terkendali, menyebabkan jaringan tubuh normal rusak.

POKOK BAHASAN III

GENETIKA PSIKIATRI

dr. Widodo Sarjana A.S, MKM, Sp.KJ

1. Pendahuluan

1.1. Deskripsi Singkat

Genetika psikiatri termasuk dalam bidang psikiatri biologi yang meliputi sub bidang neurogenetika perilaku dan genetika perilaku yang mempelajari peran genetika dalam perkembangan gangguan jiwa.[1] Genetika psikiatri adalah istilah baru yang sebelumnya merupakan ilmu yang digunakan untuk menjawab pertanyaan tentang pewarisan kondisi dan penyimpangan perilaku dan psikologis.[2] Prinsip dasar genetika psikiatri adalah bahwa polimorfisme genetik adalah bagian dari penyebab gangguan psikiatri.[1]

Tujuan mempelajari genetika psikiatri adalah untuk lebih memahami penyebab gangguan psikiatri, menggunakan pengetahuan itu untuk meningkatkan metode pengobatan, dan mungkin juga untuk mengembangkan perawatan berdasarkan profil genetik.[3]

1.2. Relevansi

Diharapkan setelah mengikuti kuliah psikiatri biologi khususnya genetika psikiatri, mahasiswa mampu mengidentifikasi masalah kasus psikiatri yang dikaitkan dengan dasar genetika, sehingga dapat melakukan diagnosis dan penatalaksanaan obat dengan tepat.

1.3. Capaian Pembelajaran

1.3.1. Capaian Pembelajaran Mata Kuliah (CPMK)

- a. PesertaPPDS mampu memahami dasar teori genetika psikiatri dengan etiologi gangguan jiwa

- b. Peserta PPDS mampu menganalisis kasus-kasus gangguan jiwa yang berhubungan dengan genetika psikiatri.
- a. Peserta PPDS mampu melakukan diagnosis dan merencanakan pendekatan

1.3.2. Sub-Capaian Pembelajaran Mata Kuliah (Sub-CPMK)

- a. Peserta PPDS mampu mempelajari makna dasar genetika psikiatri dalam aspek mencari etiologi gangguan jiwa
- b. Peserta PPDS mampu mempelajari dasar teori genetika umum dan genetika psikiatri

2. Penyajian

2.1. Uraian

Pengertian tentang genetika akan sangat penting di bidang psikiatri di masa mendatang, tidak hanya untuk pemahaman yang lebih lengkap tentang etiologi entitas penyakit, tetapi juga untuk pengetahuan tentang penyebab dan pengobatan gejala kejiwaan. Oleh karena itu, perlu diketahui dasar-dasar yang menyeluruh tentang peran genetika dan genomik dalam psikiatri.(4).

Genetika Umum

Genetika, berasal dari kata γέννω, genno, dari bahasa Yunani yang berarti melahirkan. Genetika adalah cabang biologi yang mempelajari pewarisan sifat pada organisme maupun suborganisme (seperti virus dan prion). Secara singkat dapat juga dikatakan bahwa genetika adalah ilmu tentang gen dan segala aspeknya. Istilah genetika diperkenalkan oleh William Bateson pada Konferensi Internasional tentang Genetika ke-3 pada tahun 1906.(5,6,7)8, 10, 11

Secara umum genetika dibagi menjadi :

•Genetika klasik :

Menjelaskan bagaimana suatu sifat atau karakteristik fisik berpindah dari satu generasi ke generasi berikutnya.(5)

•Genetika molekuler :

Mempelajari tentang struktur kimia dan fisik dari DNA, RNA dan protein. Genetika molekuler merupakan cabang genetika yang mengkaji bahan genetik dan ekspresi genetik di tingkat subselular (di dalam sel). Subjek kajiannya mencakup struktur, fungsi, dan dinamika bahan-bahan genetika serta hasil ekspresinya. Seringkali genetika molekuler disamakan dengan biologi molekuler. Hal ini tidak sepenuhnya bisa disalahkan, karena biologi molekuler lahir dari kajian genetika dan keduanya memakai teknik-teknik analisis yang sama. Sampai sekarang pun genetika molekuler masih merupakan kajian biologi molekuler yang terpenting. Namun sekarang dapat dilihat bahwa biologi molekuler telah merambah bidang biologi lain, khususnya fisiologi dan ekologi, dalam arti teknik-teknik biologi molekuler dipakai untuk menjelaskan gejala-gejala fisiologi dan ekologi. Genetika molekuler berkembang di tahun 1930-an ketika teknik kristalografi sinar-X dikembangkan untuk mendeskripsi biomolekul. Namun umumnya orang menyebut kelahiran ilmu ini sejak publikasi model struktur DNA oleh James D. Watson dan Francis Crick (1953) di Majalah Nature, berdasarkan foto-foto difraksi sinar-X dari kristal DNA yang dibuat Rosalind Franklin.(8)

•Genetika populasi:

Merupakan cabang genetika yang membahas transmisi bahan genetik pada ranah populasi. Dari objek bahasannya, genetika populasi dapat dikelompokkan sebagai cabang genetika yang berfokus pada pewarisan genetik. Ilmu ini membicarakan implikasi Hukum Pewarisan Mendel apabila diterapkan pada sekumpulan individu sejenis di suatu tempat. Berbeda dengan genetika Mendel, yang mengkaji pewarisan sifat untuk perkawinan antara dua individu (atau dua kelompok individu yang

memiliki genotipe yang sama), genetika populasi berusaha menjelaskan implikasi yang terjadi terhadap bahan genetik akibat saling kawin yang terjadi di dalam satu atau lebih populasi. Genetika Populasi didasarkan pada Hukum Hardy-Weinberg, yang diperkenalkan pertama kali oleh Wilhelm Weinberg (1908) dan, hampir bersamaan tetapi secara independen, Godfrey Hardy (1908). (9) ¹³

•Genetika kuantitatif:

Merupakan bidang yang sangat matematis yang meneliti secara statistik hubungan antara gen dan ciri-ciri yang dikodekan oleh gen tersebut.(5)⁸ Genetika kuantitatif membahas pewarisan sifat-sifat terukur (kuantitatif atau metrik), yang tidak bisa dijelaskan secara langsung melalui hukum pewarisan Mendel. Sifat-sifat yang tergolong sifat kuantitatif misalnya tinggi atau berat badan, hasil panen, atau produksi susu. Genetika kuantitatif menerapkan hukum pewarisan Mendel untuk gen dengan pengaruh yang kecil/lemah (*minor gene*). Selain itu, diasumsikan pula bahwa tidak hanya sedikit gen yang mengendalikan suatu sifat melainkan banyak gen. Karena itu, sifat kuantitatif sering disamakan dengan sifat poligenik.(10)

Konsep Dasar Sel Dan Biologi Molekuler

Sel merupakan unit kerja dasar dari setiap sistem kehidupan. Semua instruksi secara langsung membutuhkan aktivitas sel yang didalamnya mengandung DNA (*deoxyribonucleid acid*). DNA untuk semua organisme tersusun oleh komponen kimia dan komponen fisik yang sama. Rangkaian (*sequence*) DNA merupakan fakta-fakta yang tersusun berdampingan susunan sepanjang untaian (*strand*) DNA (misalnya ATTCCGGA). Urutan ini mengeja secara tepat perintah-perintah yang dibutuhkan untuk untuk membuat sebuah fakta tentang organisme dengan ciri/karakternya sendiri yang unik. Genome merupakan sebuah kumpulan lengkap DNA pada organisme. Ukuran genome sangat bervariasi. Ukuran terkecil genome pada

organisme yang hidup bebas (bakteri) mengandung 60.000 pasang DNA, manusia dan tikus memiliki tiga milyar pasang DNA.(13, 14)

DNA pada setiap sel manusia terkemas dalam 46 kromosom yang tersusun dalam 23 pasang. Setiap kromosom adalah molekul terpisah dengan panjang untai DNA berkisar 50-250 juta pasangan basa. Beberapa jenis abnormalitas mayor seperti hilang, bertambah, dan translokasi bisa dideteksi dengan pemeriksaan mikroskopis. Kebanyakan perubahan DNA lebih halus dan memerlukan analisis yang lebih mendalam dari molekul DNA untuk menemukan kemungkinan perbedaan basa tunggal.(13, 14).

Setiap kromosom mengandung banyak gen, unit fisik dasar dan fungsional dasar hereditas. Gen adalah urutan spesifik basa yang menyandikan petunjuk tentang cara untuk membuat protein. Gen terdiri dari hanya sekitar 2% dari genom manusia, sisanya terdiri dari daerah noncoding, yang fungsinya membuat integritas struktural kromosom dan mengatur di mana, kapan, dan berapa kuantitas protein yang dibuat.(13, 14)

Perbandingan urutan DNA dari kromosom yang sesuai antara dua orang yang dipilih secara acak akan menunjukkan bahwa urutan DNA hampir identik. Rata-rata, satu dari setiap 1.300 posisi di sepanjang urutan akan memiliki *base* yang berbeda. Sebagai contoh, beberapa orang mungkin memiliki *base* 'A' sedangkan lainnya memiliki base 'G' pada posisi tertentu. Kedua alternatif kemungkinan ini disebut alel. Polimorfisme adalah suatu keadaan jika kelangkaan dua alel tersebut ada pada setidaknya 1% kromosom dalam populasi. Jenis paling sederhana dari variasi genetik, di mana satu huruf diganti huruf lain, disebut *single nukleotida polymorphysme* (SNP). Urutan DNA individu pada titik tertentu bisa menjadi AA, GG (disebut homozigot) atau AG (disebut heterozigot).

Genom Manusia

Genom manusia terdiri dari sekitar tiga miliar nukleotida dalam bentuk *double-stranded* asam deoksiribonukleat (DNA) dibagi menjadi 22

pasang autosom kromosom dan kromosom seks dilambangkan sebagai X dan Y. Perempuan membawa dua X kromosom sedangkan laki-laki satu X dan satu kromosom Y. Setengah dari kromosom, termasuk salah satu kromosom seks, yang diwarisi dari ibu dan separuh lagi dari ayah. Selain kromosom, mitokondria sel manusia mengandung sejumlah kecil DNA, DNA mitokondria (mtDNA), yang diwariskan semata-mata dari ibu.(15, 16).

Ketika gen diekspresikan, untai DNA yang sesuai dibaca dan disalin dalam proses yang disebut transkripsi. Pembentukan asam ribonukleat messenger (mRNA), di tahap pertama disebut prekursor mRNA (pre-mRNA), terdiri dari nukleotida yang sama seperti DNA, dengan pengecualian urasil (U) menggantikan timin(T). Tidak seperti DNA, RNA adalah sebuah struktur untai tunggal (*single stranded*). Ketika bingkai bacaan DNA yang diperlukan disalin, bagian yang sesuai dengan DNA *non-coding* dari pre-mRNA yang baru terbentuk, hanya menyisakan nukleotida yang mengkode asam amino dalam apa yang disebut matur RNA (mRNA). mRNA kemudian ditransfer dari nukleus ke sitoplasma, di mana ia dibaca dalam ribosom pada proses yang disebut translasi, dan asam amino yang sesuai ditambah dengan transfer RNA (tRNA) dalam rantai untuk membentuk struktur protein (15).

Selain mRNA dan tRNA, sel-sel manusia melibatkan ribosomal RNA (rRNA), bagian dari struktur ribosom, microRNAs (miRNAs) dan *small interfering* RNAs (siRNAs), yang merupakan molekul RNA kecil terdiri dari 20-25 nukleotida yang berperan dalam regulasi post-transkripsi ekspresi gen.(18)

Variasi Genetik

Variasi genetik dapat dibagi menjadi rekombinasi dan variasi struktural urutan DNA. Pada rekombinasi, untai DNA dipotong dan kemudian bersatu lagi pada lokasi yang berbeda. Rekombinasi terjadi antara pasangan kromosom di setiap meiosis, yaitu saat pembentukan

gamet dengan jumlah setengah kromosom. Oleh karena itu, rekombinasi merupakan sumber dasar variasi genetik pada keturunannya. Pada dasarnya rekombinasi tidak berpengaruh pada fungsi DNA karena hanya membagi warisan material genetik. Rekombinasi tambahan dapat terjadi, tergantung pada posisi yang terpotong. Hal ini bisa berpengaruh atau tidak berpengaruh pada fungsi DNA. Jika untaian DNA dipotong di bawah atau sangat dekat dengan gen, praktis transkripsi gen selalu terdistorsi atau terhambat.(19)

Variasi struktural dapat dibagi menjadi perubahan panjang urutan DNA dan perubahan isi urutan tanpa mempengaruhi panjang. Selain itu, variasi struktural dapat diklasifikasikan menjadi mutasi dan polimorfisme. Karakteristik utama mutasi adalah bahwa hal itu mempengaruhi fungsi DNA, sedangkan polimorfisme fungsi DNA normal. Efek mutasi tidak selalu manifest.(20)

Genetika Gangguan Psikiatri

Etiologi genetik berperan sebagian pada gangguan jiwa. Beberapa faktor risiko genetik cenderung untuk berinteraksi dengan satu sama lain dan juga berinteraksi dengan faktor lingkungan untuk meningkatkan atau mengurangi risiko suatu gangguan.(23)

Pada tahun 1950-an dan 1960-an, pengasuhan yang tidak memadai sering dianggap sebagai penyebab skizofrenia dan gangguan jiwa lainnya. Pada akhir tahun 1960 dan 1970-an psikiatri biologi berkembang. Studi adopsi menunjukkan bahwa risiko untuk gangguan jiwa ditransmisikan terutama melalui orang tua kandung, bukan melalui orang tua yang mengangkat pasien, dan studi kembar menunjukkan tingkat kesesuaian yang lebih tinggi untuk monozigot dibandingkan kembar dizigot.(23)

Penelitian genetika molekuler pada psikiatri mencoba untuk mengidentifikasi variasi pada gen tertentu yang mempengaruhi perilaku, dengan memeriksa DNA individu. Hal ini sulit karena biasanya ada banyak gen yang terlibat, masing-masing gen mungkin hanya memiliki efek kecil.

Banyak hubungan antara varian genetik dan perilaku telah dilaporkan tetapi belum berhasil diulang oleh peneliti lain. Dalam kebanyakan kasus, penelitian tidak menjelaskan bagaimana gen mempengaruhi perilaku. Namun, beberapa peneliti memprediksi bahwa kesulitan ini akan teratasi.(24)

Sedangkan genetika kuantitatif pada psikiatri melibatkan metode statistik yang mencoba untuk membedakan efek faktor genetik dan lingkungan pada variasi dalam ciri-ciri perilaku tertentu, yang secara kuantitatif dapat diukur, antara kelompok-kelompok individu. Subyek penelitian genetika kuantitatif pada psikiatri biasanya dilakukan pada kembar, saudara kandung, anak angkat, dan keluarga. Statistik perkiraan heritabilitas yang dihasilkan oleh penelitian ini mengacu pada kelompok orang, bukan kepada individu. Mereka juga tidak mengacu pada gen tertentu atau daerah DNA atau faktor lingkungan yang spesifik.(24)

Paradigma Genetika Psikiatri

Sejak pertengahan 1980-an, bidang genetika psikiatri berkembang pengaruh dan jumlahnya. Perkembangan ini telah disejajarkan dengan kemajuan yang belum pernah terjadi sebelumnya pada genetika manusia. Sayangnya, seperti yang sering terjadi dalam ilmu pengetahuan, kemajuan ini membawa konsep dan kosa kata tersendiri. Hal ini membuat pencapaian kemajuan tersebut semakin kurang diakses oleh awam dan dokter. Muncul beberapa paradigma yang berbeda dalam genetika psikiatri (tabel 3.1) peneliti berusaha untuk memahami peran genetik faktor etiologi gangguan jiwa dari perspektif yang berbeda: (25, 26)

Tabel 5. Empat Paradigma Utama Genetika Psikiatri

Paradigm	Samples Studied	Method of Inquiry	Scientific Goals
1. Basic genetic epidemiology	Family, twin, and adoption studies	Statistical	To quantify the degree of familial aggregation and/or heritability
2. Advanced genetic epidemiology	Family, twin, and adoption studies	Statistical	To explore the nature and mode of action of genetic risk factors
3. Gene finding	High-density families, trios, case-control samples	Statistical	To determine the genomic location and identity of susceptibility genes
4. Molecular genetics	Individuals	Biological	To identify critical DNA variants and trace the biological pathways from DNA to disorder

Sumber : Kendler KS. Psychiatric Genetics A Methodologic Critique, 2005

Paradigma 1- Epidemiologi Genetika Dasar

Tujuan dari epidemiologi genetik dasar adalah untuk mengukur atau mengkuantifikasi derajat perbedaan risiko pada individu untuk munculnya suatu penyakit dari efek kekerabatan (dinilai dengan studi keluarga) atau dari genetik faktor (dinilai dengan studi kembar atau adopsi). Studi keluarga, kembar, dan adopsi, masing-masing dapat digunakan untuk memecahkan masalah epidemiologi genetik dasar. Perbedaan studi tersebut terletak pada cara pendekatan dan penekanannya.

Untuk studi kembar, fungsi epidemiologi genetik dasar adalah untuk memperkirakan proporsi kecenderungan pada populasi tertentu karena perbedaan genetik antar individu (disebut sebagai heritabilitas)

Paradigma 2- Epidemiologi Genetika Lanjut (advanced genetic epidemiology)

Tujuan epidemiologi genetika lanjut adalah untuk mengeksplorasi sifat dan modus kekuatan faktor risiko genetik. Beberapa pertanyaan yang bisa diajukan dalam epidemiologi genetik lanjut adalah:

- a. Apakah faktor risiko genetik spesifik untuk gangguan tertentu atau bisa bersama dengan gangguan lain?
- b. Apakah faktor-faktor risiko genetik berdampak sama pada risiko penyakit untuk pria dan wanita?
- c. Apakah faktor-faktor risiko genetik memoderasi dampak faktor risiko lingkungan pada kecenderungan penyakit (genetic control of sensitivity the environment)?
- d. Apakah faktor-faktor risiko genetik berdampak pada risiko penyakit dengan cara mengubah kemungkinan paparan faktor risiko lingkungan (genetic control of exposure to the environment) ?

- e. Apakah faktor risiko berubah sebagai fungsi tahap perkembangan individu?
- f. Apakah pengalaman hidup memoderasi dampak faktor risiko genetik, sehingga heritabilitas mungkin berbeda pada seluruh kelompok?
- g. Untuk gangguan dengan beberapa tahapan (misalnya alkohol, konsumsi zat harus mendahului tetapi tidak selalu menyebabkan ketergantungan alkohol), apa hubungan antara faktor risiko genetik untuk berbagai tahapan ini?

Dalam penelitian paradigma epidemiologi genetik dasar dan lanjutan, sangat penting untuk menekankan bahwa faktor risiko genetik tidak diukur secara langsung. Sebaliknya, keberadaan mereka disimpulkan dari pola kemiripan antara kelas kerabat tertentu, seperti kembar monozigot dibandingkan dizigot atau orang tua biologis dibandingkan orang tua angkat.

Paradigma 3- Pencarian Gen (Gene Finding)

Tujuan dari metode pencarian gen adalah untuk menentukan lokasi gen dalam genom (atau lebih teknis disebut lokus) yang ketika terjadi variasi, kecenderungan pengaruh untuk berkembang menjadi gangguan jiwa. Sementara metode molekuler digunakan untuk mendeteksi varian genetik (atau "penanda/marker") yang sangat penting untuk analisis ini. Pada dasarnya metode pencarian gen merupakan metode statistik. Dengan memeriksa distribusi penanda genetik dalam keluarga atau populasi, metode ini (linkage dan/atau asosiasi) memungkinkan kita untuk menyimpulkan kemungkinan bahwa lokus di wilayah genomik yang diteliti berkontribusi terhadap kecenderungan penyakit. Tujuan lebih lanjut untuk paradigma 3 adalah untuk memperjelas riwayat varian patogenik atau varian kerentanan pada gen dengan menentukan potongan latar belakang DNA (disebut haplotype) yang ditemukan.

Paradigma 4 – Genetika Molekuler

Tujuan dari paradigma genetika molekuler adalah menelusuri mekanisme biologis pada varian DNA yang berkontribusi terhadap gangguan yang teridentifikasi menggunakan metode pencarian gen. Tugas pertama adalah mengidentifikasi perubahan fungsi gen dan/atau ekspresi yang dihasilkan dari varian DNA diidentifikasi. Selanjutnya, tugas yang lebih sulit adalah untuk melacak, menggunakan berbagai metode yang tersedia (misalnya, molekul, farmakologi, pencitraan, neuropsikologi), jalur etiologi dari varian DNA ke abnormalitas fungsi otak/ yang menjadi ciri khas suatu gangguan.

Kekuatan dan Keterbatasan

Epidemiologi Genetika Dasar

Epidemiologi genetika dasar memiliki kekuatan penting sebagai berikut:

- a. Memungkinkan penentuan heritabilitas. Jika terdapat bukti secara meyakinkan, maka hal ini memungkinkan kita untuk menolak posisi environmentalist radikal. Pengelompokan penyakit dalam keluarga memiliki bukti ipso facto (dengan fakta yang sangat jelas). Bahwa risiko keluarga-lingkungan merupakan faktor yang penting. Klaim tersebut masih sering ditemukan pada literatur psikologis, sosiologis, atau epidemiologi.
- b. Memungkinkan penilaian efek agregat dari seluruh risiko faktor genetik, terlepas dari ukuran efek lokasi mereka di genom atau individu, dan karena itu memberikan penilaian secara keseluruhan untuk populasi tertentu tentang pentingnya etiologi variasi genetik.
- c. Memberikan landasan, ketika diperoleh hasil positif, untuk pekerjaan lebih lanjut dengan menggunakan metode epidemiologi genetik lanjut.

Epidemiologi genetik dasar memiliki keterbatasan penting sebagai berikut:

- a. Bersifat deskriptif dan karena itu tidak memberikan wawasan tentang jalur kausal. Tujuan akhir ilmu adalah penjelasan proses kausal. Untuk tujuan ini, paradigma epidemiologi genetik dasar kurang memuaskan karena secara fundamental bersifat deskriptif. Artinya, metode ini

mengkuantifikasi pentingnya faktor risiko genetik tetapi tidak memberikan wawasan kausal.

b. Menarik kesimpulan dari estimasi heritabilitas dan dengan demikian terdapat keterbatasan:

- Perkiraan heritabilitas hanya berlaku untuk populasi dan tidak individu.
- Dalam suatu populasi dengan satu set gen tertentu, heritabilitas suatu gangguan tidak berubah ketika terpapar risiko lingkungan baru. Dengan demikian, besarnya heritabilitas bukan semata-mata akibat dari efek gen. Sebaliknya, hal tersebut merupakan rasio dari varians populasi akibat perbedaan genetik antar individu dan total varians risiko pada populasi tersebut. Oleh karena itu, heritabilitas bukanlah karakteristik dari gangguan atau sifat tapi merupakan gangguan atau sifat dalam populasi tertentu pada waktu tertentu.
- Hubungan antara heritabilitas dan kelayakan pencarian gen akan baik hanya pada kasus ekstrim, jika heritabilitasnya nol, metode pencarian gen tidak akan berhasil. Namun, dengan estimasi heritabilitas bukan nol (nonzero), kekuatan estimasi heritabilitas hanya sedikit atau tidak memberikan informasi kemudahan pencarian gen. Heritabilitas hanya menilai efek agregat genetik dan tidak memberikan informasi tentang distribusi risiko genetik di seluruh genom. Akan mudah untuk menemukan gen suatu sifat dengan heritabilitas rendah jika sebagian besar dari risiko genetik terkonsentrasi di satu lokasi genomik dan/atau efek genetik efek sangat kuat dalam keluarga. Akan sangat menyulitkan untuk melokalisir risiko genetik untuk suatu gangguan dengan heritabilitas tinggi jika gangguan sedikit dipengaruhi oleh variasi pada banyak gen yang secara luas tersebar di seluruh genom.
- Untuk estimasi heritabilitas, studi kembar mengandalkan pada kemiripan fenotipik, eksemplar monozigot dibandingkan dizigot. Proses non genetik yang menyebabkan eksemplar kemiripan tersebut akan mengakibatkan bias estimasi heritabilitas. Meskipun bukti menunjukkan bahwa bias seperti

itu mungkin tidak besar, pengamatan, epidemiologi genetik non eksperimental sulit untuk menyingkirkan bias secara pasti.

Epidemiologi Genetika Lanjut

Kekuatan terpenting dari metode epidemiologi genetika lanjut adalah bahwa metode ini melampaui pendekatan deskriptif paradigma 1 untuk eksplorasi faktor risiko genetik (dan lingkungan). Beberapa metode ini dapat menggabungkan faktor risiko lingkungan atau fenotipe intermediate dalam analisisnya. Yang paling penting, banyak dari pendekatan ini memungkinkan kita untuk mulai menunjukkan berbagai pertanyaan tentang proses kausal. (25-27)

Keterbatasan utama metode epidemiologi genetik lanjut adalah menjawab pertanyaan kausal dengan cara melacak proses secara statistik pada faktor risiko genetik tersembunyi. Misalnya, faktor risiko genetik tersembunyi depresi berat dan schizoprenia mungkin masing-masing mempengaruhi sifat kepribadian neurotik, proses atensi dan eksekutif. Karena neurotik dan atensi merupakan bentuk yang lebih dasar pada depresi berat dan schizoprenia, analisis ini akan merupakan suatu bentuk penjelasan reduktif penjelasan, yaitu mendefinisikan fenomena tingkat tinggi yang kompleks sebagai manifestasi sederhana, proses yang lebih mendasar. Namun, epidemiologi genetik lanjut hanya memberikan penjelasan reduktif parsial melibatkan beberapa tingkatan yang berdekatan dari rantai sebab akibat yang kompleks. Penjelasan kausal ini tidak dapat mencapai tingkat proses genetik/biologis dasar seperti variasi pasangan basa DNA. (26)

Genetika Molekuler

Metode genetika molekuler memiliki satu kekuatan besar yaitu meningkatkan kemungkinan penjelasan biologis yang menjelaskan rantai penyebab variasi molekuler dalam DNA untuk manifestasi gangguan kejiwaan. Berbeda dengan tiga paradigma lain, paradigma genetika

molekuler tidak berdasar statistik tetapi lebih mencerminkan model ilmu biologi. (25, 26)

Genetika molekuler memiliki satu kelemahan penting yaitu banyak masalah praktis dalam mengklarifikasi kemungkinan jalur biologis yang sangat kompleks dari variasi DNA terhadap gangguan kejiwaan. Varian genetik individu yang menyebabkan gangguan genetik klasik biasanya mudah untuk dideteksi, karena mereka mencerminkan perubahan dalam coding untuk asam amino kunci atau rusaknya urutan. Namun, varian DNA yang mempengaruhi untuk penyakit kompleks (termasuk gangguan jiwa) mungkin lebih dalam dan lebih sulit untuk dideteksi. Upaya untuk memahami dasar biologis bahkan untuk perilaku yang paling sederhana pada organisme menemui kesulitan besar. Genetika molekuler juga harus memperhatikan tentang bagaimana risiko penyakit timbul dari interaksi antara proses biologis yang dikendalikan secara genetik dan perubahan lingkungan yang terjadi pada fungsi otak. Namun, kekuatan biologi molekuler dan ilmu saraf meningkat dengan cepat, sehingga ada alasan untuk optimis bahwa jika varian DNA patogen yang ditemukan untuk gangguan jiwa, akhirnya akan memungkinkan untuk memperoleh wawasan berharga untuk etiologi gangguan ini. (8, 26, 28)

Keterkaitan antara Paradigma

Dalam bidang psikiatri genetika, bagaimana seharusnya paradigma tersebut saling berhubungan? Hasil positif dari paradigma 1 mengarah langsung untuk pertanyaan yang diajukan dalam paradigma 2. Dalam mengkonfirmasi sinyal statistik studi pencarian gen (paradigma 3), adalah wajar untuk mempelajari perubahan biologis yang dihasilkan oleh varian genetik (paradigma 4). Yang lebih rumit adalah sifat hubungan antara paradigma 1 dan 2 (epidemiologi genetik) dan paradigma 3 dan 4 (identifikasi gen).(26)

Inti dari masalah ini adalah hubungan antara risiko genetik faktor seperti yang didefinisikan oleh epidemiologi genetik dan kerentanan gen

seperti yang didefinisikan oleh metode identifikasi gen. Dengan kata lain: Apakah faktor risiko genetik hanya sinyal statistik kerentanan gen? Pertanyaan ini dapat dibingkai dalam bahasa yang lebih filosofis seperti, Apakah faktor risiko genetik karena adanya kerentanan gen? Pertanyaan yang kompleks ini layak untuk dievaluasi dengan hati-hati karena dapat dijawab pada dua level yang berbeda. Pada tingkat teoretis, hasil studi kembar dan adopsi, jika penelitian dilakukan dengan benar, seharusnya mencerminkan pengaruh distal variasi genetik yang dikodekan dalam DNA. Pada tingkat teoritis ini jelas bahwa faktor risiko genetik tidak lebih dari sinyal kerentanan gen.(26)

Namun, pada tingkat praktis, jawabannya belum jelas dalam setidaknya dua hal penting. Pertama, apakah benar-benar dapat diperdebatkan apakah akan pernah mungkin, terlepas dari kemajuan teknologi, untuk melacak dengan cara yang jelas dan tidak ambigu satu set lengkap jalur kausal dari variasi pasangan basa DNA ke fenomena kompleks biobehavioral seperti skizofrenia atau depresi berat .(26)

Kedua, jika faktor-faktor risiko genetik hanya manifestasi dari kerentanan gen, kita harus dapat menggunakan paradigma 3 untuk mengkonfirmasi hasil paradigma 1. Jika ada perbedaan tentang apakah kembar atau studi adopsi benar dalam kesimpulan bahwa gangguan X adalah diwariskan, maka kita harus mampu mengevaluasi hasil ini dengan studi linkage dan/atau studi hubungan. Namun, meskipun ide ini mungkin tampaknya masuk akal, masih juga ada yang salah. Jika studi kembar gangguan X menunjukkan heritabilitas 40 % dan scan genom yang dilakukan dengan baik scan menunjukkan tidak ada daerah keterkaitan yang signifikan, itu tidak berarti, bahwa penelitian kembar adalah keliru.(25)

Situasi yang tampaknya paradoks ini sebagian besar disebabkan oleh tumpulnya kekuatan metode identifikasi gen ditambah dengan kemungkinan bahwa faktor risiko genetik mungkin mencerminkan sinyal gabungan dari banyak kerentanan gen individu yang terkena. Dengan ukuran sampel tak terbatas, metode genotyping tanpa kesalahan, dan

rancangan alat statistik, secara teoritis memungkinkan metode identifikasi gen untuk mengungkap semua kerentanan gen yang membentuk dasar biologis faktor risiko genetik dan memahami bagaimana mereka bergabung dan berinteraksi untuk menghasilkan kecenderungan penyakit pada tingkat tertentu.(25, 26)

Kesulitan praktis untuk bergerak dari paradigma 1 dan 2 ke paradigma 3 dan 4 meninggalkan celah pada kerangka konseptual genetika psikiatri. Masih belum jelas apakah kita dapat dengan mudah mendapatkan sesuatu dari faktor risiko genetik ke kerentanan gen. Oleh karena itu, paradigma epidemiologi genetik dan paradigma identifikasi genetik masih tidak berhubungan satu sama lain seperti banyak paradigma dalam ilmu fisika di mana hasil yang semu dapat dikurangi dan dikonfirmasi dengan pasti atau disangkal oleh metode yang lebih mendasar.(25)

Competing Paradigma.

Beberapa periode sejarah dalam ilmu ditandai dengan paradigma yang bersaing. Seperti perspektif historis / sosiologis dapat diterapkan pada bidang genetika psikiatri di mana dua kubu yang mengadopsi epidemiologi genetik dan metode identifikasi gen sebagai paradigma utama mereka. Persaingan antar paradigma ilmiah sering menghasilkan penggantian atau integrasi. Dalam penggantian, satu paradigma menghilang. Contohnya persaingan antara Ptolemaic dan Copernican untuk model gerakan planet. Dalam integrasi, dua paradigma dimasukkan ke dalam pendekatan terpadu. (25, 26)

Model manakah yang paling cocok untuk paradigma yang bersaing dalam genetika psikiatri? Mungkin jika mengurutkan genom individu sudah mudah dan murah dan perkembangan alat statistik yang cukup, metode identifikasi gen akan sepenuhnya menggantikan epidemiologi genetik. Daripada harus menyimpulkan faktor risiko genetik dari pola kemiripan seluruh kerabat seperti yang sekarang dilakukan di paradigma epidemiologi genetik, dimungkinkan untuk mengukur langsung semua varian yang

relevan dalam kerentanan gen dan tahu bagaimana menggabungkan informasi ini dengan paparan lingkungan yang relevan untuk menentukan kecenderungan individu. Hal ini akan berpengaruh besar pada kekuatan statistik karena risiko genetik dapat ditentukan secara langsung dan tidak perlu disimpulkan dari risiko penyakit pada kerabat. (26)

Tetapi hal tersebut membutuhkan waktu cukup lama . Oleh karena itu, saat ini bidang genetika psikiatri akan lebih baik dilakukan dengan model integrasi. Keuntungan utama dari metode epidemiologi genetik adalah bahwa mereka memungkinkan kita untuk menilai besarnya jumlah pengaruh genetik dan kemudian menggali bagaimana pengaruh-pengaruh bertindak dan berinteraksi dengan berbagai aspek lingkungan internal dan eksternal. Namun, banyak juga pertanyaan yang hanya bisa dijawab dengan metode identifikasi gen untuk tingkat gen atau daerah genom tertentu. Dua contoh yang menggambarkan perkembangan ini: epidemiologi genetik lanjut telah menunjukkan bahwa faktor risiko genetik untuk sifat kepribadian neurotik mungkin berkorelasi tapi tidak identik pada pria dan wanita. Sebuah studi baru-baru ini menunjukkan hubungan neurotisme dengan lokasi spesifik genom untuk gen ini yang dampaknya berbeda pada kedua jenis kelamin. Pada studi kembar sebelumnya menunjukkan bahwa faktor risiko genetik untuk depresi mayor terjadi peningkatan sensitivitas terhadap efek depressogenic karena ada peristiwa kehidupan yang penuh stres. Sebuah studi asosiasi baru-baru ini menunjukkan bahwa ada varian dalam serotonin transporter gen akan meningkatkan risiko individu untuk mengalami depresi setelah terpapar tingkat stres yang tinggi. (25)

Kedua jenis pengetahuan (pada tingkat agregat untuk semua faktor risiko genetik dan pada tingkat kerentanan gen tertentu) pada dasarnya adalah saling melengkapi.

Pertanyaan penting yang diajukan untuk genetika psikiatri, yang hanya bisa baik dijawab pada tingkat risiko agregat:

- a. Secara keseluruhan, seberapa penting faktor risiko genetik versus lingkungan untuk sebuah gangguan?

- b. Komite untuk DSM-V mengalami kesulitan menentukan apakah sindrom A dan B harus ditempatkan dalam kategori diagnostik yang sama atau berbeda. Mereka mengumpulkan data pada beberapa validator diagnostik (seperti respon terhadap pengobatan dan perjalanan penyakit). Namun, mengingat bukti sebelumnya bahwa kedua sindrom tersebut diwariskan, komite sangat berharap bahwa studi genetik akan memberikan informasi yang pasti tentang bagaimana hubungan faktor risiko genetik kedua gangguan tersebut.
- c. Sebuah tim peneliti melakukan uji coba terkontrol agen antipsikotik pada individu dengan gangguan kepribadian schizotypal. Untuk meningkatkan kesempatan mereka untuk memperoleh positif hasil, anggota tim beralih ke genetika psikiatri untuk memperoleh definisi gangguan ini dengan memaksimalkan hubungan genetik dengan skizofrenia.

Dalam masing-masing skenario, pertanyaan ini tidak dapat dijawab melalui metode identifikasi gen. Menjawab pertanyaan-pertanyaan ini membutuhkan kemampuan untuk menilai keseluruhan risiko genetik, dan penilaian tersebut saat ini hanya mungkin dengan metode epidemiologi genetik.(25, 26)

Genetika Skizofrenia

Pada akhir abad 19, Emil Kraepelin memunculkan konsep demensia prekoks dengan mengelompokkan hebefrenia, katatonia dan demensia paranoid. Pada saat yang hampir bersamaan Hukum Genetik Gregor Mendel ditemukan. Sejak saat itu perkembangan pada lapangan genetik maju dengan pesat. Psikiater menyadari bahwa terdapat akumulasi penyakit mental dalam keluarga penderita demensia prekoks, dan meneliti untuk mencari tahu penyebab kondisi ini.(28)

Studi Keluarga (Family Studies)

Untuk menunjukkan bahwa suatu gangguan bersifat genetik, maka perlu dibuktikan bahwa kerabat penderita memiliki peningkatan risiko terhadap kejadian gangguan. Studi keluarga yang sistematis pertama kali dilakukan oleh Ernst Rudin bersama Emil Kraepelin pada tahun 1916 di Munich. Selanjutnya banyak penelitian lain yang mirip dilakukan mengikuti studi tersebut pada kerabat penderita gangguan skizofrenia. Data gambar tersebut diambil dari penelitian masa sebelum 1980 dan dirangkum oleh Gottesman dan James Shield pada tahun 1982. Franz Kallman memberikan kontribusi dengan mengumpulkan data sebanyak 14.000 kerabat penderita pada lima generasi, sedangkan Manfred Bleuler sebanyak 3000 sampai 4000 kerabat di Swedia. Gambar tersebut dengan jelas menunjukkan adanya peningkatan risiko morbiditas pada kerabat penderita. (29, 2, 32, 33)

Pada tahun 1980-an, validitas penelitian tersebut dipertanyakan karena alasan metodologinya. Para peneliti menyoroti tidak adanya kelompok kontrol, diagnosis tidak disamakan, dan tidak adanya wawancara terstruktur serta kriteria operasional diagnostik. Bahkan pada beberapa penelitian tidak menyebutkan berapa banyak penderita yang diperiksa. Hal tersebut meningkatkan estimasi risiko morbiditas, sehingga munculah gelombang baru tentang studi keluarga. (29)

Tahun 1989 sampai 1995 sedikitnya ada sepuluh penelitian besar yang menggunakan kontrol dan metodologi diagnostik yang lebih ketat. Hasil penelitian tersebut menunjukkan risiko morbiditas sedikit lebih rendah daripada sebelumnya, kecuali risiko morbiditas pada orang dengan anak yang mengalami skizofrenia. Terdapat dua kesimpulan yang bisa diambil dari temuan ini. Pertama, penelitian baru telah mengkonfirmasi bahwa risiko yang lebih tinggi justru ditemukan pada saudara kandung dan anak-anak dibandingkan dengan orang tua penderita. Kesimpulan kedua adalah bahwa risiko morbiditas yang dilaporkan dalam penelitian terbaru tidak begitu berbeda dari penelitian terdahulu. Secara keseluruhan, baik pada

penelitian keluarga lama maupun baru menunjukkan loading familial skizofrenia yang tinggi. Saudara kandung secara konsisten menunjukkan sekitar delapan hingga sepuluh kali lipat peningkatan risiko untuk menjadi sakit, dibandingkan dengan populasi umum. Jumlah ini jauh lebih besar daripada risiko yang dilaporkan untuk setiap faktor lingkungan.^{2, 4}

Apabila kondisi yang ditemukan lebih sering muncul pada kerabat pasien maka, hal tersebut bisa merupakan adanya kesamaan gen serta kesamaan lingkungan. Faktor-faktor lingkungan dapat berupa lingkungan psikologis, infeksi, sosial, atau lainnya. Oleh karena itu, dalam rangka untuk memastikan bahwa gangguan bersifat genetik, maka diperlukan jenis penelitian lainnya, misalnya penelitian pada anak kembar dan/atau anak adopsi, dimana hal ini diteliti untuk mengontrol faktor lingkungan.^{2, 3}

Studi Kembar

Anak kembar yang dibesarkan bersama berbagi lingkungan yang sama. Kembar monozigot (MZ) berbagi seluruh gen mereka sedangkan kembar dizigot (DZ) berbagi rata-rata 50 persen. Studi kembar membandingkan angka konkordans (concordance rates) antara kembar MZ dan DZ. Jika kembar MZ dan DZ diasuh pada lingkungan yang sama, semakin tinggi angka konkordans menunjukkan bahwa gangguan bersifat genetik. Namun bila angka konkordans kurang dari 100 persen menunjukkan bahwa faktor lingkungan ikut berperan.⁽²⁹⁾

Pengaruh lingkungan MZ yang mirip secara teoritis dapat dihindari dengan mempelajari pasangan kembar MZ yang telah dibesarkan secara terpisah. Namun, kembar seperti ini sangat jarang terjadi. Dalam penetapan seri kembar, didapatkan empat belas pasangan kembar MZ yang dibesarkan secara terpisah dan secara sistematis telah dijelaskan, dari pasangan-pasangan tersebut ditemukan 9 orang yang memenuhi kriteria skizofrenia (menurut Gottesman dan Shields, yang memiliki kontak pribadi dengan para peneliti). Jumlah 64 persen ini memiliki konkordansi *pairwise*. Angka ini lebih tinggi dibandingkan pasangan kembar yang dibesarkan bersama-

sama, tetapi seperti yang dicatat oleh Gottesman dan Shields, ini pasti merupakan kasus adopsi yang sangat jarang terjadi.(29)

Studi Adopsi (Adoption Studi)

Jelas bahwa skizofrenia lebih sering terjadi pada kerabat pasien skizofrenia, dan konkordans MZ lebih besar daripada DZ. Hal ini bisa dianggap bahwa kerana mereka dibesarkan pada lingkungan yang sama. Untuk mengontrol faktor lingkungan maka dilakukan studi adopsi. (29, 33)

Studi adopsi yang pertama dilakukan oleh Leonard Heston pada tahun 1966. Ia melakukan follow-up terhadap 47 anak dari ibu yang menderita skizofrenia atau gangguan psikosis lainnya. Anak-anak tersebut dipisahkan dari ibunya pada tiga hari pertama setelah dilahirkan. Pada usia 36 tahun, lima (10,6%) dari mereka menderita skizofrenia, dan empat orang mempunyai IQ kurang dari 70. Setengah dari jumlah anak tersebut dibesarkan oleh orang tua angkat dan setengahnya dibesarkan pada institusi. Prevalensi skizofrenia menunjukkan angka yang sama pada kedua kelompok. Kelompok kontrol terdiri dari 50 anak yang ibunya meninggal saat melahirkan atau anak yang ditinggalkan oleh ibunya setelah lahir tanpa ada riwayat skizofrenia. Tidak satupun dari ke 50 anak tersebut berkembang menjadi skizofrenia.² Beberapa studi adopsi lainnya telah dilakukan seperti terlihat pada tabel 3.1.

Semua penelitian adopsi memiliki kesimpulan yang sangat mirip: Anak-anak dari orang tua skizofrenia memiliki risiko mengembangkan skizofrenia, gangguan skizoafektif, atau gangguan spektrum sempit skizofrenia lainnya minimal 10 persen, bahkan ketika mereka diadopsi segera setelah lahir. Risiko ini sangat mirip dengan risiko antara anak-anak dari orang tua skizofrenia yang dilaporkan dalam penelitian mengenai keluarga.(29, 32)

Penelitian-penelitian mengenai adopsi mendukung hasil penelitian keluarga dan pasangan kembar dalam menunjukkan peran penting faktor genetik terhadap skizofrenia.(29)

Epidemiologi genetik menunjukkan bahwa gen yang mempengaruhi skizofrenia bukanlah kategori diagnostik yang digunakan oleh psikiater. Ada bukti yang baik untuk spektrum fenotipe ringan terkait dengan risiko skizofrenia, yang disebut sebagai *extended phenotype* dan ada tumpang tindih risiko dengan gangguan lain, terutama gangguan bipolar.(29, 34, 35)

Tampaknya apa yang ditransmisikan dalam keluarga adalah suatu kecenderungan untuk mengembangkan, tidak hanya skizofrenia tetapi juga gangguan kepribadian schizotipal dan paranoid serta penyakit psikotik lainnya.(25, 29)

Para peneliti skizofrenia banyak mengalami kesulitan karena fakta menunjukkan bahwa risiko skizofrenia antar kerabat jauh lebih kecil daripada kelainan genetik. Di sisi lain, telah diamati bahwa meskipun beberapa gangguan tidak memenuhi kriteria diagnostik, kerabat penderita menunjukkan adanya psikopatologi tertentu yang menunjukkan adanya variasi penetrasi gen. Ernst Rudin menemukan bahwa saudara kandung pasien skizofrenia mengalami peningkatan risiko tidak hanya untuk skizofrenia, tetapi juga untuk gangguan psikotik lainnya. (29, 32)

Studi Hubungan (Linkage Studies)

Ada dua strategi utama untuk menemukan gen spesifik yang menyebabkan skizofrenia: studi hubungan (*linkage study*) dan studi asosiasi (*association study*). Strategi yang terbaru adalah pencarian *copy number variation* (CNV).(29, 33)

Studi hubungan tidak membuat asumsi mengenai gen tertentu yang terlibat dalam etiologi gangguan. Sampai saat ini studi hubungan telah difokuskan pada kandidat gen. Baru-baru ini, studi hubungan diikuti oleh studi asosiasi dari gen yang terkandung dalam area kromosom yang terlibat.(29, 33)

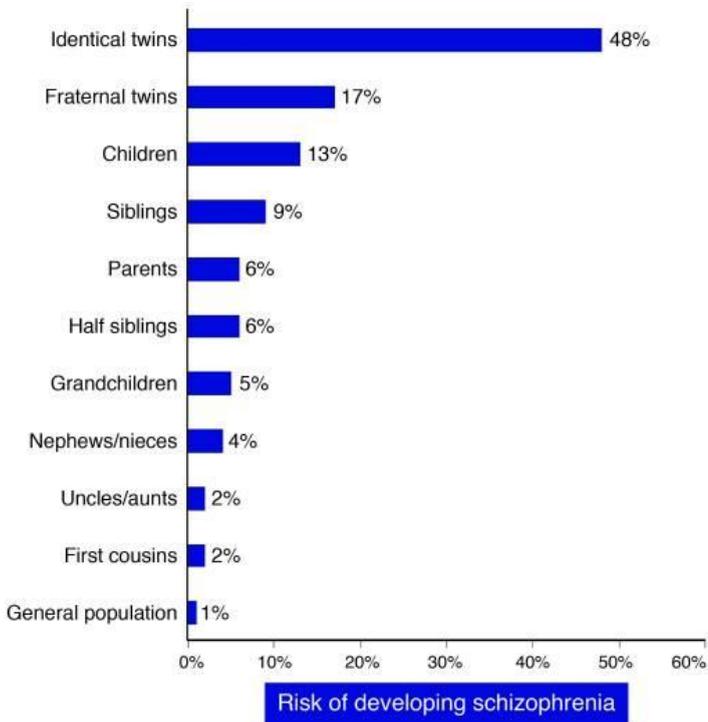
Studi hubungan akan menghasilkan logaritma skor peluang (*odds score*). Dari pengamatan yang didapat, data kemungkinan adanya hubungan dibagi dengan data yang tidak ada hubungan. Pada gangguan yang

menggunakan Hukum Mendel, logaritma skor peluang lebih besar dari 3 diterima sebagai bukti untuk menunjukkan adanya hubungan. Logaritma nilai kemungkinan memerlukan spesifikasi parameter tertentu, seperti penetrasi alel penyakit dan angka phenocopy (phenocopy rate). Pada gangguan yang bersifat sifat kompleks seperti skizofrenia, di mana parameter ini sebagian besar tidak diketahui, analisis yang digunakan adalah analisis hubungan nonparametrik.(29)

Studi hubungan dalam skizofrenia telah ditinjau berkali-kali selama bertahun-tahun dan dilakukan beberapa metaanalisis. Ada setidaknya 27 studi yang menganalisa keseluruhan genom antara 1-294 silsilah (pedigree) yang mengandung antara 32 dan 669 individu yang terkena skizofrenia. Beberapa metaanalisis telah mencapai kesimpulan yang agak berbeda. Metaanalisis J.A. Badner dan E.S. Gerson mendukung keberadaan gen kerentanan pada kromosom 8p, 13q, dan 22q, sedangkan Cathryn M. Lewis pada 2q (paling kuat), tetapi juga menemukan bahwa jumlah lokus yang memenuhi kriteria agregat untuk signifikansi jauh lebih besar daripada jumlah lokus yang diharapkan secara kebetulan ($P < .001$). Bukti juga diperoleh pada kromosom 1q, 3p, 5q, 6p, 8p, 11q, 14p, 20q, dan 22q. Sullivan menyimpulkan bahwa persentase dari semua gen yang dikenal terlibat adalah 42, 35, 14, 6, dan 3 persen.(16, 29)

Kesimpulan pertama yang dapat diambil adalah bahwa tidak ada gen tunggal untuk skizofrenia. Hal ini membenarkan bahwa skizofrenia bukanlah sebuah gangguan gen tunggal. Beberapa lokus genomik telah mendapat dukungan dari beberapa penelitian. Terdapat dua penjelasan mengapa penelitian-penelitian yang ada sejauh ini telah menghasilkan temuan hubungan yang berbeda. Salah satunya adalah bahwa gen yang berbeda beroperasi di populasi yang berbeda. Penjelasan lainnya adalah bahwa skizofrenia yang disebabkan oleh efek dari banyak gen memiliki pengaruh yang kecil, sehingga penelitian tidak memiliki kekuatan untuk mendeteksi lokus. Hal ini telah diprediksi oleh Neil Risch pada tahun 1990 yang berdasarkan atas temuan epidemiologi genetik yang menyatakan

bahwa sangat tidak mungkin terdapat lokus dengan ukuran efek λ_s yang lebih besar dari 3. Sebelumnya telah diperkirakan bahwa untuk membuktikan hal tersebut maka diperlukan 4.900 silsilah yang memiliki kekuatan 80 persen untuk mendeteksi akuntansi lokus untuk 5 persen varians yang bertanggung jawab untuk skizofrenia pada $\alpha = 0,001$. Asumsi kurang menguntungkan dapat menyebabkan persyaratan ukuran sampel melebihi 50.000 pasang saudara, sehingga memiliki cakupan yang lebih luas dibandingkan silsilah penelitian-penelitian keluarga yang selama ini telah diteliti.(29, 33)



Gambar 12. Faktor risiko terjadinya skizofrenia

Sumber :J Clin Invest. 2005 Jun 1; 115(6): 1440–1448. Finding schizophrenia genes. George Kirov, Michael C. O'Donovan, and Michael J. Owen

Model Pewarisan

Ketidakmampuan studi hubungan untuk secara tegas mengidentifikasi sinyal hubungan dan ketiadaan suatu mode transmisi yang jelas di sebagian besar keluarga yang terpengaruh skizofrenia menunjukkan bahwa hal ini bukan merupakan gangguan Mendel yang sederhana, tetapi merupakan gangguan warisan kompleks. Masalah ini sudah diajukan dalam laporan pertama oleh Rudin pada 1916, yang menyimpulkan bahwa tidak ada trait Mendel sederhana yang bertanggung jawab atas suatu penyakit, dan ia tidak dapat menentukan bagaimana penyakit tersebut ditransmisikan.

Terdapat dua hipotesis utama tentang latar belakang genetik dari penyakit umum (termasuk skizofrenia). Hipotesis penyakit umum / varian umum (common disease/common variant - CDCV) mengusulkan bahwa penyakit umum disebabkan oleh varian umum. Model ini menunjukkan suatu aksi bersama dari beberapa varian genetik umum, yang masing-masing memiliki efek kecil terhadap kerentanan penyakit, bersama dengan faktor lingkungan. Jumlah varian umum yang meningkatkan kerentanan terhadap penyakit dapat berkisar hingga ribuan. Hipotesis yang menentang postulat bahwa beberapa varian langka pada gen yang berbeda, yang memiliki frekuensi populasi yang rendah, beroperasi pada individu yang berbeda. Terdapat argumen kuat mengenai hipotesis varian langka, yaitu : Kurangnya keluarga dengan pewarisan Mendel yang jelas dan ketidakmampuan penelitian hubungan untuk mengidentifikasi berbagai mutasi penyebab, tugas yang telah dicapai untuk berbagai gangguan Mendel. Ini juga telah menyatakan bahwa model risiko keluarga matematis juga tidak konsisten dengan efek gen tunggal yang besar. Hal ini penting untuk mengetahui hipotesis mana yang benar karena mereka memerlukan metode yang berbeda untuk mengidentifikasi gen. Namun, kemungkinan besar bahwa kedua mekanisme tersebut beroperasi dalam penyakit umum, termasuk skizofrenia, karena keduanya memiliki frekuensi alel yang tinggi dan rendah yang telah ditemukan untuk berkontribusi terhadap beberapa

penyakit umum. Terdapat penyimpangan kromosom langka yang tampaknya memiliki penetrasi yang tinggi dan menyebabkan sejumlah kecil kasus skizofrenia.(29, 32)

Studi Asosiasi

Karena hasil penelitian hubungan tidak dapat memberikan suatu kesimpulan, maka hal ini menyebabkan identifikasi dilakukan pada kandidat gen yang paling masuk akal berdasarkan waktu. Beberapa tim melakukan tindak lanjut terhadap temuan hubungan positif mereka dengan melakukan pemetaan halus penelitian asosiasi dari gen-gen yang berhubungan pada regio kromosom. Upaya ini berhasil mengidentifikasi gen-gen *dysbindin* (*DTNBP1*) dan *neuregulin* (*NRG1*), yang mana sejauh ini keduanya adalah temuan yang telah dikonfirmasi paling konsisten.(29, 33, 34)

Protein Ikatan Dystrobrevin 1 (Dystrobrevin Binding Protein 1)

Bukti bahwa gen yang mengkode *dystrobrevin* - binding protein 1 (*DTNBP1*), atau *dysbindin*, memiliki peran dalam skizofrenia pertama kali dilaporkan oleh Richard E. Straub dan rekannya pada tahun 2002, yang melakukan pemetaan asosiasi di seluruh regio hubungan pada kromosom 6p22.3. Hubungan yang signifikan ditemukan antara skizofrenia dan beberapa SNP dan haplotipe multimer mencakup *DTNBP1*. Sebuah penelitian kedua, berdasarkan 203 keluarga, dimana sebagian besar di antara mereka berasal dari Jerman, memberikan bukti lebih lanjut mengenai hubungan *DTNBP1* dan skizofrenia, seperti hasil dari dua penelitian besar yang dilakukan oleh sekelompok penulis, yang menyertakan sekitar 900 pasien skizofrenia yang berasal dari Inggris dan Irlandia dan 488 pasangan orang tua-penderita dari Bulgaria. Meskipun masih terdapat beberapa penelitian di mana tidak ditemukan hubungan, asosiasi yang signifikan dalam setidaknya sepuluh sampel kini telah dipublikasikan. Dengan demikian, bukti yang mendukung *DTNBP1* sebagai gen kerentanan untuk

skizofrenia merupakan bukti yang kuat. Namun, terdapat inkonsistensi antara alel risiko tertentu dengan haplotipe antara masing-masing penelitian, yang mana hal ini menunjukkan adanya kerentanan ganda dan alel-alel pelindung. Masih belum ada varian penyebab yang telah teridentifikasi.(29, 33, 34)

Dysbindin mengikat dystrobrevin, baik α - dan β , yang merupakan komponen dari kompleks glikoprotein distrofin. Kompleks distrofin ditemukan di sarcolemma otot selain itu juga terletak di otak. Pada tahun 2004 , Konrad Talbot dan rekannya menemukan bahwa fraksi dystrobrevin -independen presinaps dari dysbindin berkurang di otak penderita skizofrenia demikian pula dengan neuron glutamatergik tertentu di hipokampus, dan hal ini berhubungan dengan peningkatan ekspresi vesikular glutamat transporter tipe 1. Selain itu, penurunan pelepasan glutamat telah terbukti pada kultur neuron dengan mengurangi ekspresi DTNBP1. Data ini menunjukkan bahwa variasi dalam DTNBP1 kemungkinan memberikan risiko dengan mengubah fungsi glutamat presinaps.(29)

Neuregulin 1

Neuregulin 1 (NRG1) diketahui terlibat pada skizofrenia setelah studi hubungan dengan sampel dari Islandia. Analisis asosiasi pada 8p21 - 22 mengungkapkan bukti yang sangat signifikan bagi hubungan skizofrenia dan haplotipe multimer di ujung 5' dari NRG1. Kemudian, bukti asosiasi yang kuat dengan haplotipe yang sama ditemukan pada sampel besar dari Skotlandia dan direplikasi secara lemah pada sampel yang berasal dari Inggris. Temuan positif lebih lanjut muncul dari sampel Irlandia, Cina, Bulgaria, dan Afrika Selatan. Namun, beberapa temuan negatif juga telah dilaporkan. Hanya tiga penelitian, yaitu dari sampel Islandia, Skotlandia, dan Inggris, yang secara spesifik berimplikasi pada haplotipe "Islandik ", mungkin mencerminkan perbedaan dalam struktur disequilibrium hubungan NRG1 pada sampel Eropa dan Asia. Meskipun berulang kali diurutkan

dengan rinci, namun belum terbukti untuk mengidentifikasi varian kerentanan tertentu, tetapi titik data ujung 5' dari gen menunjukkan bahwa ekspresi diubah atau mungkin melibatkan splicing messenger ribonucleic acid (mRNA). NRG1 mengkode beberapa protein dengan berbagai fungsi di otak, termasuk pemberi sinyal antar-sel , interaksi reseptor ErbB, pedoman akson, sinaptogenesis, diferensiasi glial, mielinasi, dan neurotransmisi. Semua ini berpotensi mempengaruhi kerentanan terhadap skizofrenia.(29, 36, 37)

Gen kandidat lainnya telah terlibat selama bertahun-tahun. Antara lain termasuk DAOA, G72/G30, COMT, RGS4, CAPON, PRODH, dan AKT1. (Tabel 3.4) Sebagian besar kesimpulan ini didasarkan pada temuan hubungan, sementara beberapa gen (terutama COMT) dijadikan sasaran karena peran mereka dalam patogenesis skizofrenia. Tidak ditemukan di antara gen-gen tersebut yang telah menerima replikasi universal, sehingga statusnya masih belum jelas. Studi mengenai gen kandidat / posisional saat ini telah disusul oleh studi mengenai asosiasi genome-luas (genome wide-association - GWA). Penelitian mengenai kandidat gen telah ditinjau secara rinci oleh Paul J. Harrison dan Daniel R Weinberger serta oleh George K. Kirov dan rekannya pada tahun 2005. (16,29, 33)

Studi Asosiasi Genome-Luas/ Genome Wide-Association (GWA)

Sekitar tahun 2006, kemajuan teknologi dalam genotip SNP membuat penelitian tersebut feasible. Dua perusahaan (Affymetrix, Santa Clara, California; dan Illumina, San Diego, California) dirancang dengan persiapan mikro sehingga mampu secara bersamaan memeriksa ratusan ribu genotip SNP pada suatu susunan tunggal (dan pada 2007, mampu memeriksa hingga 1 juta SNP). Kemajuan ini didahului oleh perkembangan proyek HapMap yang menjelaskan bahwa jutaan SNP dalam genom manusia dalam empat populasi (Eropa, Afrika, Cina, dan Jepang). Dan telah menjadi jelas bahwa sebagian besar SNP cenderung sangat berkorelasi dengan SNP tetangganya, sehingga dalam rangka untuk mendapatkan

cakupan yang cukup lengkap dari variasi genom manusia, tidak perlu untuk memeriksa semua genotipe mereka. Telah diperkirakan bahwa lebih dari setengah juta SNP dipilih dengan cukup cermat untuk mendapatkan gambaran variasi umum (didefinisikan sebagai frekuensi alel minor SNP lebih besar dari 0,05) dalam genom orang keturunan Eropa, dengan tingkat korelasi $r^2 > 0,8$ dengan untyped SNP. Dengan kata lain, SNP umum yang tidak tergenotipe berada dalam korelasi yang sangat tinggi dengan $r^2 > 0,8$, dengan setidaknya satu setengah juta SNP ini. (Sebuah korelasi $r^2 = 1$ berarti bahwa dua SNP memiliki genotipe identik, dan oleh karena itu hanya salah satu dari mereka harus tergenotipe) Meskipun persiapan mikro baru tidak mencakup semua SNP yang diperlukan untuk memberikan tingkat cakupan, mereka telah terbukti sangat dekat dengan hal tersebut, yaitu: susunan Affymetrix 6.0 mencakup 82 persen dari genom pada tingkat ini, sedangkan Illumina susunan HumanHap 550 mencakup 89 persen. Tampaknya bahwa sebagian besar variasi umum dalam genom akan ditangkap oleh teknologi ini, menghindarkan kebutuhan bagi seluruh 9 juta genotipe atau SNP dalam database HapMap.(29, 33)

Beberapa tim sudah melakukan penelitian tersebut. Kebutuhan terhadap ukuran sampel yang sangat besar menjadi lebih jelas selama proses ini. Karena sejumlah besar uji statistik telah dilakukan (sampai 1 juta), hasil apapun harus dikoreksi untuk beberapa pengujian. Koreksi Bonferroni sederhana untuk 1 juta tes terlalu bersifat konservatif, karena banyak SNP pada susunan ini yang berkorelasi tinggi satu sama lain, sehingga jumlah uji statistik efektif sebenarnya kurang dari jumlah SNP pada susunan tersebut. Telah diperkirakan bahwa koreksi yang lebih realistis untuk pengujian multipel, dengan mempertimbangkan hubungan disequilibrium (LD) antara SNP pada susunan tersebut sehingga akan memberikan tingkat signifikansi genome penelitian tersebut sekitar $1,8 \times 10^{-7}$. Ini masih merupakan tingkat signifikansi yang sangat tinggi, dan kompleks gangguan yang diwariskan sangat tidak mungkin dicapai dengan ukuran sampel yang sederhana. Bahkan salah satu penelitian terbesar

sampai saat ini yang meneliti mengenai kompleks gangguan dengan menggunakan teknologi microarray baru (2007 Wellcome Trust Case Control Consortium) beralasan bahwa setidaknya 2.000 kasus dan jumlah kontrol yang sama akan diperlukan untuk menghasilkan hasil genome yang signifikan. Sekalipun hal ini tampaknya telah meremehkan, seperti yang ditunjukkan, misalnya, dengan penelitian tentang diabetes, di mana beberapa SNP yang tidak mencapai cutoff statistik genome dalam penelitian asli, tetapi kemudian jelas dikonfirmasi sebagai petanda kerentanan, bahkan ketika sampel yang lebih besar diselidiki. Diperkirakan sekitar 20.000 sampel asam deoksiribonukleat (DNA) yang diperlukan untuk mencapai tingkat signifikansi bagi SNP yang saat ini dikonfirmasi untuk membentuk lokus risiko. Dengan mempertimbangkan sifat lebih heterogen skizofrenia , sampel yang lebih besar mungkin diperlukan untuk menemukan gen yang terlibat dalam gangguan ini.(29, 33)

Jalan lain penyelidikan di masa depan adalah sekuensing skala besar gen kandidat dan sekuensing seluruh genom pasien, yang sangat mungkin dicapai dengan kemunculan teknologi sekuensing.(29)

Aberasi Kromosom / Varian Jumlah Salinan

Analisis pada jumlah sampel yang lebih besar dengan susunan SNP yang lebih padat, disertai dengan sekuensing kembali dari lokus-lokus terkait dalam sejumlah besar sampel, akan mengidentifikasi beberapa varian genetik yang meningkatkan kerentanan terhadap skizofrenia. Namun, juga tampak jelas bahwa bila SNP berdiri sendiri, tidak akan menjelaskan semua kerentanan genetik, dan oleh karena itu muncul kebutuhan untuk mengeksplorasi sumber-sumber variabilitas genetik. Salah satu sumber yang dianggap paling menjanjikan adalah variasi struktural dalam kromosom manusia.(29, 32, 33)

Dalam beberapa tahun terakhir ini telah semakin jelas bahwa aberasi kromosomal besar dapat menyebabkan beberapa gangguan perkembangan saraf. Aberasi kromosomal besar dapat menyebabkan suatu gangguan besar terhadap fungsi gen, menonaktifkan atau menduplikasi gen secara utuh. Variasi genom tersebut lebih sulit untuk dipelajari bila dibandingkan dengan SNP, dan hingga saat ini satu-satunya informasi yang tersedia mengenai aberasi besar dapat dideteksi baik di bawah mikroskop (biasanya ukuran lebih besar dari 10 Mb [juta basis]) , atau dengan hibridisasi fluoresensi in situ (FISH). Kemajuan teknologi baru-baru ini memungkinkan penggunaan teknik resolusi tinggi. Penelitian mengenai topik semacam ini ternyata telah berperan dalam mengidentifikasi penyebab genetik hingga 20 persen penderita keterbelakangan mental dan autisme, di mana sebagian besar perubahan kromosom yang menjadi penyebab dari berbagai gangguan yang ada, timbul secara de novo, contohnya adalah mutasi spontan pada sel-sel germinal orangtua. Skizofrenia memiliki fitur tertentu yang menunjukkan sebagian etiologi yang saling tumpang tindih dengan keterbelakangan mental dan autisme, termasuk kecenderungan untuk menunjukkan perkembangan tertunda dan masalah kecerdasan (IQ) yang lebih rendah, gangguan berbahasa dan komunikasi, dan rerata peningkatan anomali fisik minor. Mereka dengan keterbelakangan mental memiliki peningkatan risiko berkembang menjadi penyakit psikotik .(16, 29)

Terdapat banyak laporan asosiasi antara skizofrenia dan kelainan kromosom besar, dua dari mereka memberikan bukti yang meyakinkan terhadap lokasi kerentanan gen. (29)

Sindroma Delesi Kromosom 22q11.2

Temuan aberasi kromosomal yang pertama dan terbaik direplikasi serta meningkatkan risiko skizofrenia adalah delesi kromosom hemizigot 22q11.2, atau dikenal juga sebagai sindrom velocardiofacial (VCF) / DiGeorge. Karier delesi tampil dengan heterogenitas fenotip yang besar,

dengan fitur yang paling sering ditemukan adalah anomali jantung, hipokalsemia, bibir / langit-langit sumbing, kelainan ginjal, kelainan tulang, keterlambatan perkembangan, terutama keterlambatan bicara, dan gangguan perilaku dan psikiatrik. Umumnya pasien yang menderita kelainan genetic ini memiliki intelligence quotient di bawah normal, tetapi jarang sampai mengalami disabilitas belajar berat.(29)

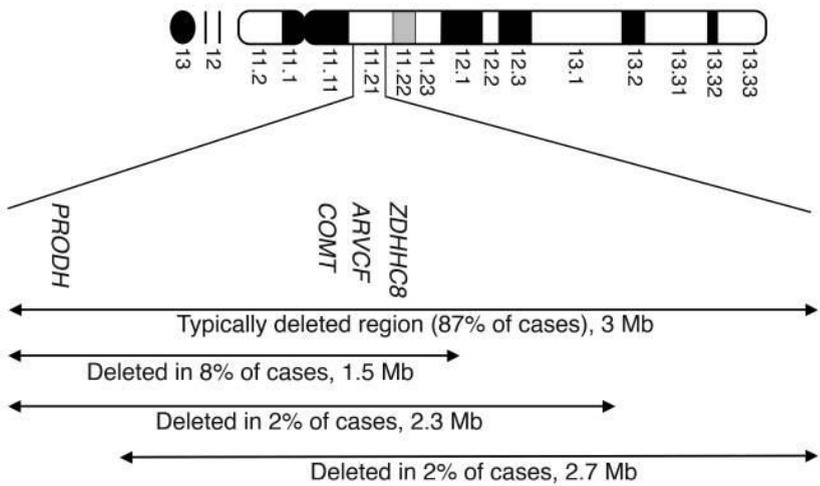
Sindroma delesi 22q11.2 sejauh ini merupakan sindrom delesi kromosomal yang paling umum ditemukan pada manusia. Prevalensi sindrom diperkirakan antara 1 dalam 3.900 sampai 1 dalam 9.700 anak. Angka-angka ini didapatkan berdasarkan berbagai seri pasien yang mengalami cacat jantung bawaan, keterlambatan perkembangan, dan cacat sejak lahir. Angka-angka tersebut mungkin seolah-olah meremehkan (hanya 1 di antara sekian ribu orang), namun perlu diingat bahwa sebagian proporsi karier memiliki fenotip ringan dan tidak dirujuk ke klinik genetika. Prevalensi terjadinya sindrom ini sebanding, baik pada orang kulit putih, hitam, maupun orang Asia.(29, 32-34)

Delesi ini disebabkan oleh keberadaan empat blok dari pengulangan jumlah salinan yang rendah (low copy number repeats-LCRs) pada regio ini, yang disebut sebagai LCR A-D, yang bersifat lebih besar, lebih kompleks, dan memiliki homologi yang lebih tinggi dibanding LCR lain dari genom manusia yang berkaitan dengan sindrom delesi.(29)

Setiap blok terdiri dari beberapa modul pengulangan dengan berbagai panjang dan orientasi dalam blok. Mekanisme dominan yang menyebabkan delesi adalah pertukaran meiosis tak merata antar-blok. Hal ini paling sering muncul sebagai mutasi de novo, tetapi dalam 8-28 persen kasus diwariskan dari orang tua yang memiliki fenotip ringan. Delesi biasanya mempengaruhi regio 3-Mb, meskipun sekitar sepersepuluh kasus disebabkan oleh delesi yang lebih kecil. Setidaknya terdapat 35 gen dalam regio yang biasanya terjadi delesi. Haploinsufisiensi TBX1 telah terbukti menyebabkan fenotipe jantung.(29)

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa orang dewasa dengan delesi 22q11.2 memiliki risiko tinggi menderita skizofrenia, dengan penelitian terbesar pasien dewasa sampai saat ini (n = 50) memperkirakan bahwa hal ini terjadi sebesar 24 persen . Penulis yang berbeda telah melaporkan bahwa karier delesi ini memiliki peningkatan risiko untuk mengalami gangguan kejiwaan. Tampaknya bahwa perbedaan laporan ini bukan disebabkan oleh praktek diagnostik yang berbeda, namun akibat variasi metode pemastian. Kejadian delesi pada pasien skizofrenia menyumbang hingga 0,6 persen kasus, atau sekitar 0,3 persen menurut penelitian terbaru. Laporan hubungan terhadap 22q11 menunjukkan bahwa varian dalam pemetaan gen dari regio ini mungkin berkontribusi terhadap kasus skizofrenia yang tidak disertai dengan delesi 22q11.2 4, 33, 36, 38

Salah satu kandidat gen yang baik pada regio ini adalah katekolamin - O-metil transferase (COMT), yang terlibat dalam metabolisme monoamina. Pada tingkat DNA dari gen pada populasi umum mengurangi aktivitas enzim sekitar tiga kali lipat, yang mengarah ke peningkatan risiko. Bukti-bukti mendukung peran gen lain terhadap kerentanan skizofrenia, antara lain gen TBX1, GNB1L, PRODH, dan ZDHHC, tetapi bukti kuat belum mengenai hal ini masih belum ditemukan. Oleh karena itu, masih mungkin bahwa risiko tinggi terhadap skizofrenia diakibatkan oleh delesi 22q11.2 dan mencerminkan haploinsufisiensi lebih dari satu gen. Posisi delesi 22q11.2 dan frekuensinya, sesuai dengan temuan Bassett et al(29)



Gambar 13 Posisi delesi 22q11.2 dan gen pada regio tersebut
Sumber: George Kirov,,Genetics of Schizophrenia, 2009

DISC1

Temuan utama lainnya mengenai kelainan kromosom berasal dari silsilah keluarga Skotlandia yang diperpanjang, di mana translokasi kromosom yang seimbang (1, 11) (q42 ; q14.3) menunjukkan bukti yang sangat kuat terhadap hubungan fenotipe yang cukup luas, terdiri dari skizofrenia, gangguan bipolar, dan depresi berulang. Translokasi itu ditemukan mengganggu dua gen pada kromosom 1 : DISC1 dan DISC2 . Hasil ini telah mengemukakan bahwa pemotongan DISC1 dalam keluarga translokasi mungkin berkontribusi terhadap skizofrenia dengan mempengaruhi fungsi saraf tergantung pada regulasi sitoskeletal utuh, seperti migrasi neuronal , arsitektur neurite, dan transportasi intraseluler. Meskipun ini merupakan hipotesis yang menarik, penting diingat bahwa translokasi dapat memberi efek terhadap gen lain yang secara langsung terganggu. Misalnya, terdapat beberapa mekanisme dimana translokasi dapat mempengaruhi ekspresi gen tetangga. Dengan demikian, dalam rangka mempertegas keterlibatan DISC1 atau DISC2 dalam patogenesis skizofrenia, maka perlu untuk mengidentifikasi populasi mutasi lainnya

atau polimorfisme yang berkaitan dengan skizofrenia, yang tidak memiliki hubungan disequilibrium dengan gen tetangga. Empat penelitian yang telah dipublikasikan berusaha untuk melakukan hal ini; temuan negatif dilaporkan oleh kelompok Edinburgh yang awalnya mengidentifikasi DISC1 dan DISC2 dan oleh suatu kelompok yang berfokus pada ujung gen 5 ' dalam sampel besar Jepang. Temuan positif telah dilaporkan dalam sampel besar Finlandia dan sampel AS dengan skizofrenia, gangguan skizoafektif, atau gangguan bipolar. Varian missense langka pada gen dilaporkan lebih sering terjadi pada skizofrenia, namun delesi frameshift ditemukan baik pada kelompok pasien maupun kontrol. Oleh karena itu, saat ini bukti genetik yang mendukung DISC1 sebagai gen kerentanan skizofrenia semakin meningkat, namun dalam pandangan penulis, masih belum semenarik itu. Selain itu, terdapat saran bahwa varian DISC1 mungkin akan memberikan kerentanan terhadap berbagai fenotipe, termasuk gangguan skizoafektif, gangguan bipolar, dan gangguan depresi mayor berulang serta skizofrenia.(29)

Varian Jumlah Salinan (Copy Number Variant-CNV)

Variasi struktural genom telah dikenal sejak yang lama, tetapi luasnya masih belum dapat dinilai hingga saat ini. Sejak tahun 1997 telah menjadi mungkin untuk melakukan pemeriksaan rutin terhadap seluruh genom, penelitian berbasis susunan yang menggunakan hibridisasi genomik komparatif (arra-CGH) dilakukan untuk mengidentifikasi delesi yang lebih kecil dan duplikasi dalam genom manusia, yang tidak dapat dilihat di bawah mikroskop.(29, 33)

Penelitian CNV memberikan janji besar untuk mengidentifikasi beberapa penyebab skizofrenia. Para penulis yang terlibat dalam penelitian yang pertama kali diterbitkan menggunakan susunan resolusi tinggi (perkiraan resolusi 100 kb, menggunakan sekitar 36.000 klon BAC). Sembilan puluh tiga pasien skizofrenia diselidiki dan diperiksa pembentukan CNV de novo pada orang tua subyek. Tiga belas CNV

berhasil diidentifikasi, yang mana CNV tersebut tidak ditemukan populasi kontrol. Dua di antaranya sangat mungkin bersifat patogenik. Yang pertama adalah delesi 250 kb pada 2p16.3, yang juga ditemukan pada saudara penderita yang terkena dan pada ibu mereka yang asimtomatik. Ini menjangkau promoter dan ekson pertama gen neurexin 1 (NRXN1). Delesi tumpang tindih parsial mengganggu gen yang sama yang telah diidentifikasi pada pasien retardasi mental dan autisme, dan karena laporan kami, juga ditemukan pada banyak pasien skizofrenia. Neurexins adalah molekul adhesi sel pra - sinaptik dan mengikat molekul adhesi postsynaptic sel termasuk neuroligins. Percabangan mutasi pada gen neuroligin telah teridentifikasi dengan baik dalam kasus autisme dan keterbelakangan mental. Neurexins diyakini memainkan peran penting dalam pelepasan neurotransmitter dari vesikula pra - sinaptik, dan bersama-sama dengan neuroligins diduga terlibat dalam pembentukan sinaps dan validasi-tergantungan-penggunaan dari sirkuit saraf dimana rasio eksitatori untuk inhibisi neurotransmisi ditentukan. Aberasi kedua adalah 1,4 Mb duplikasi de novo pada kromosom 15q13.1. Pada penderita, interval yang digandakan ini berisi tiga gen, dimana APBA2 merupakan kandidat yang paling mungkin, karena protein sinaptik lain langsung berinteraksi dengan NRXN1. Temuan kami menunjukkan bahwa gangguan mekanisme pra - sinaptik mungkin menjadi dasar untuk patofisiologi skizofrenia dan menunjukkan bahwa penelitian lebih lanjut mungkin bermanfaat bagi fokus pada proses-proses di mana NRXN1, MINT2/APBA2 dan protein yang terkait berpartisipasi.(29, 33)

Beberapa penelitian kecil lainnya diterbitkan pada tahun 2008, namun data yang paling inovatif berasal dari dua penelitian besar : Stefansson et al , 2008; dan International Schizophrenia Consortium (ISC), 2008. Kedua penelitian tersebut adalah produk kolaborasi internasional yang sangat besar: penelitian Stefansson dkk menyertakan 4718 kasus dan 41.199 kontrol, sedangkan penelitian oleh ISC menyertakan 3391 kasus dan 3181 kontrol. Keduanya menegaskan peran delesi 22q11.2, yang ditemukan pada

sekitar 0,2 % kasus tetapi tidak dalam kontrol. Lebih penting lagi, mereka menemukan dua lokus independen yang tampaknya meningkatkan risiko berkembangnya skizofrenia sekitar 10 kali lipat. Yang pertama ditemukan pada kromosom 1q21.1, antara posisi 144,9-146,3 Mb . Menariknya, delesi yang sama juga dilaporkan hanya dalam jangka waktu sebulan kemudian oleh tim lain, dimana dinyatakan bahwa delesi tersebut menyebabkan gangguan non-spesifik yang menyebabkan kesulitan belajar, ukuran kepala lebih kecil, katarak, kelainan jantung, autisme dan fenotipe kejiwaan lainnya (Mefford et al, 2008). Delesi yang kedua adalah pada kromosom 15q13.3, antara posisi 28,7-30,3 Mb. Sekali lagi delesi yang sama juga terlibat dalam penelitian oleh tim lain sebagai penyebab sindrom lain non-spesifik. Tim tersebut menemukan peningkatan rerata delesi ini pada pasien dengan keterbelakangan mental dan kejang . Kedua delesi tersebut merupakan mekanisme yang sebelum tahun 2008 sama sekali tak dikenal untuk menyebabkan skizofrenia, dan masing-masing delesi mempengaruhi sekitar 0,2 persen pasien. Analisis awal dari data yang dilaporkan dalam penelitian ini menunjukkan bahwa beberapa CNV terbukti berkontribusi terhadap patogenesis autisme, juga terlibat dalam skizofrenia. Temuan ini menunjukkan peran penting dari variasi kromosom struktural dalam patogenesis gangguan, dan membawa harapan yang lain, CNV kecil atau jarang akan teridentifikasi segera, ketika lebih banyak sampel yang diselidiki, dan bahkan platform resolusi tinggi juga akan tersedia.(29)

2.2. Latihan

Diskusi Kasus

Seorang pria usia 24 tahun dibawa ke IGD oleh perangkat desa dengan keluhan sering berdiam diri tetapi kadang kadang marah tak terkendali tanpa ada sebab. yang jelas. Ayah dan ibu adalah pasien gangguan jiwa berat yang sering keluar masuk Rumah Sakit Jiwa. Kakak pasien juga mengidap gangguan jiwa berat. Adik pasien adalah satu satunya yan tidak mengalami gangguan jiwa dan sekolah di luar kota serta tinggal bersama

paman. Perangkat desa berperan sebagai caregiver dan bergantian mengurus dan membawa keluarga tersebut kontrol ke rumah sakit jiwa.

Pertanyaan :

- a. Diskusikan tentang kasus tersebut diatas dan kaitkan dengan genetika psikiatri.
- b. Diskusikan prognosis yang paling mendekati pada kasus tersebut diatas.

3. Penutup

3.1. Rangkuman

Genetik mempengaruhi setiap aspek kehidupan di muka bumi. Sebagai salah satu cabang ilmu, genetika merupakan bidang yang paling cepat berkembang mengalami perubahan.

Genetika adalah cabang biologi yang mempelajari pewarisan sifat pada organisme maupun suborganisme. Secara umum terbagi menjadi genetika klasik, genetika molekuler, genetika populasi dan genetika kuantitatif.

Sel merupakan unit kerja dasar dari setiap sistem kehidupan. Semua instruksi secara langsung membutuhkan aktivitas sel yang didalamnya mengandung DNA (deoxyribonucleic acid).

Paradigma genetika skizofrenia dibagi menjadi empat yaitu epidemiologi genetika dasar, epidemiologi genetika lanjut, pencarian gen dan genetika molekuler dengan kekuatan dan keterbatasannya masing-masing.

Genetika skizofrenia muncul pertama kali dengan adanya konsep demensia prekoks yang muncul bersamaan dengan hukum genetika Mendel. Beberapa studi muncul untuk menelusuri etiologi skizofrenia seperti studi keluarga, studi kembar, dan studi adopsi. Untuk menemukan gen spesifik penyebab skizofrenia dapat dilakukan dengan studi hubungan (linkage study) dan studi asosiasi (association study) dan strategi yang terbaru adalah pencarian copy number variation (CNV).

Meskipun usaha pencarian gen skizofrenia telah dilakukan dengan menggunakan teknologi yang canggih sampai saat ini masih belum ditemukan gen spesifik yang paling kuat pengaruhnya menimbulkan skizofrenia. Gen yang ditemukan biasanya bertumpang tindih dan menyebabkan lebih dari satu gangguan jiwa.

3.2. Test Formatif

1. Genetika, berasal dari kata γέννω, genno, dari bahasa Yunani yang berarti:
 - A. Mengandung
 - B. Melahirkan
 - C. Menandai
 - D. Merangkai
 - E. Mengasuh
2. Bagian dari genetika umum yang menjelaskan bagaimana suatu sifat atau karakteristik fisik berpindah dari satu generasi ke generasi berikutnya
 - A. Genetika klasik
 - B. Genetika molekuler
 - C. Genetika populasi
 - D. Genetika kuantitatif
 - E. Genetika dasar
3. Untuk menelusuri mekanisme biologis pada varian DNA yang berkontribusi terhadap gangguan yang terjadi adalah bagian dari:
 - A. Pencarian gen
 - B. Genetika molekuler
 - C. Studi hubungan (linkage study)
 - D. Studi asosiasi (association study)
 - E. Pencarian copy number variation (CNV)

4. Berdasarkan penelitian yang ada disebutkan bahwa terdapat *loading familial* skizofrenia yang tinggi. Saudara kandung secara konsisten menunjukkan sekitar..... peningkatan risiko untuk menjadi sakit, dibandingkan dengan populasi umum
 - A. Dua sampai empat kali lipat
 - B. Delapan hingga sepuluh kali lipat.
 - C. Dua puluh sampai dua puluh lima kali lipat
 - D. Lima puluh kali lipat
 - E. Lebih dari lima puluh kali lipat

5. Anak-anak dari orang tua skizofrenia memiliki risiko berkembang menjadi skizofrenia, gangguan skizoafektif, atau gangguan spektrum sempit skizofrenia lainnya minimal sebesar:
 - A. 0,2 persen
 - B. 10 persen
 - C. 25 persen
 - D. 50 persen
 - E. Lebih dari 50 persen

3.3. Umpan Balik

Peserta PPDS diwajibkan memperluas referensi dari perpustakaan dan atau melalui e-learning/ e-book dan jurnal ilmiah di internet. Pemahaman selanjutnya di diskusi kasus penyakit pada diskusi ilmiah laporan kasus.

3.4. Tindak Lanjut

Apabila peserta PPDS harus mampu menjawab 80% semua pernyataan tes formatif dengan benar, maka PPDS dianggap telah dapat memahami pokok bahasan ini. Selanjutnya PPDS dapat mempelajari pokok bahasan lain. Bila belum mencapai 80% diharapkan PPDS mempelajari kembali.

3.5. Kunci Jawaban Test Formatif

1. B 2.A 3. B 4. B 5. B

Daftar Pustaka

1. Burmeister M, McInnis MG, Zöllner S (2008). "Psychiatric genetics: progress amid controversy". *Nat Rev Genet.* 9 (7): 527–40. doi:10.1038/nrg2381. PMID 18560438
2. Maier, Wolfgang (2003). "Psychiatric Genetics: Overview on Achievements, Problems, Perspectives". *Psychiatric Genetics. Methods in Molecular Medicine™*. 77. Humana Press. pp. 3–20
3. Züchner S, Roberts ST, Speer MC, Beckham JC (2007). "Update on psychiatric genetics". *Genet Med.* 9 (6): 332–40. doi:10.1097/GIM.0b013e318065a9fa. PMID 17575499.
4. Layde JB, Roberts LW. Education on Genetics for Psychiatric Residents. *Academic Psychiatry.* 2010;34(2):85-6.
5. Levine J, Levine IS. *Schizophrenia For Dummies*. Indianapolis: Wiley Publishing; 2009. 387 p.
6. Lamarck J-B. *Encyclopedia Britannica Online*. 2013 [cited 2013 17 January 2013]; Available from: http://id.wikipedia.org/wiki/Encyclop%C3%A6dia_Britannica.
7. Wikipedia. *Genetika*. 2013 [19 Agustus 2013]; Available from: <http://id.wikipedia.org/wiki/Genetika>.
8. Wikipedia. *Genetika Molekuler*. 2013 [22 Februari 2013]; Available from: http://id.wikipedia.org/wiki/Genetika_molekular.
9. Wikipedia. *Genetika Populasi*. 2013 [22 Februari 2013]; Available from: http://id.wikipedia.org/wiki/Genetika_populasi.
10. Wikipedia. *Genetika Kuantitatif*. 2013 [22 Februari 2013]; Available from: http://id.wikipedia.org/wiki/Genetika_kuantitatif.
11. Wikipedia. *Pemuliaan*. 2010 [22 Februari 2013]; Available from: http://id.wikipedia.org/wiki/Ilmu_pemuliaan.
12. Wikipedia. *Rekayasa Genetika*. 2013 [22 Februari 2013]; Available from: http://id.wikipedia.org/wiki/Rekayasa_genetika.
13. Programs UDoEG. *Genomics and Its Impact on Science and Society*2003 22 Februari 2013. Available from: www.ornl.gov/hgmis.
14. Information HGP. *Human Genome Project Information*2012 22 Februari 2013]. Available from: <http://shs2.westport.k12.ct.us/mjvl/biology/dna/genome/prim1.html>.
15. Consortium IHGS. *Finishing the euchromatic sequence of the human genome*. *Nature.* 2004;431(7011):931-45.
16. Wedenoja J. *Molecular Genetics of Schizophrenia and Related Intermediate Phenotypes in a Founder Population*. Helsinki: University of Helsinki; 2010.

17. Gerstein MB, Bruce C, Rozowsky JS, Zheng D, Du J, Korbelt JO, et al. What is a gene, post-ENCODE? History and updated definition. *Genome Res.* 2007;17(6):669-81.
18. Ghildiyal M, Zamore PD. Small silencing RNAs: an expanding universe. *Nat Rev Genet.* 2009;10(2):94-108.
19. Cheung VG, Burdick JT, Hirschmann D, Morley M. Polymorphic Variation in Human Meiotic Recombination. *Am J Hum Genet.* 2007;80:526-30.
20. Frazer KA, Murray SS, Schork NJ, Topol EJ. Human genetic variation and its contribution to complex traits. *Nature Reviews Genetics.* 2009;10:241-51.
21. Hastings P, Lupski JR, Rosenberg SM, Ira G. Mechanisms of change in gene copy number. *Nat Rev Genet.* 2009;10(8):551-64.
22. Barzel A, Kupiec M. Finding a match: how do homologous sequences get together for recombination? *Nature Reviews Genetics.* 2008;9:27-37.
23. Burmeister M. Genetics of Psychiatric Disorders: A Primer. *FOCUS.* 2006;IV(3):317-26.
24. Kennedy I, Bobrow M. Genetics and human behaviour: the ethical context. Nuffield Council on Bioethics. 2002:256.
25. Kendler KS, Eaves L. *Psychiatric Genetic.* 1 ed. Washington DC: American Psychiatric Publishing; 2005. 255 p.
26. Kendler KS. Psychiatric Genetics A Methodologic Critique. In: Andreasen NC, editor. *Research Advances in Genetics and Genomics Implications for Psychiatry.* 1 ed. Washington DC: American Psychiatric Publishing, Inc; 2005. p. 5-25.
27. Malats N, Calafell F. Advanced glossary on genetic epidemiology. *J Epidemiol Community Health.* 2003;57:562-4
28. Prasad KM, Nimgaonkar VL. Gene-Mapping Studies for Schizophrenia: How Useful Are They for the Clinician? In: Sawa A, McInnis MG, editors. *Neurogenetics of Psychiatric Disorders.* New York, USA: Informa Healthcare; 2007.
29. Kirov G, Owen MJ. Genetics of Schizophrenia. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, editors. *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry.* 9 ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 1463 – 75
30. Noll R. *The Encyclopedia of schizophrenia and other psychotic disorders.* 3rd ed. New York, USA: Facts On File; 2007.
31. Riley B, Kendler KS. Molecular genetic studies of schizophrenia. *European Journal of Human Genetics.* 2006;14:669-80.
32. Fatemi SH. Schizophrenia. In: Fatemi SH, Paula J. Clayton, editors. *The Medical Basis of Psychiatry.* New York: Humana Press; 2008. p. 85-108.
33. Merikangas KR, Karayiorgou M. Genetic Epidemiology and Molecular Genetics of Psychiatric Disorders. In: Tasman A, Kay J, Lieberman JA, First MB, Maj M, editors. *Psychiatry. Third Edition ed: John Wiley & Sons, Ltd.;* 2008. p. 257-73.

34. Pato MT, Sobell JL, Pato M, Bacos D, Pato CN. Genetic Strategies in Psychiatric Disorders. FOCUS. 2010;8(3):307-15.
35. Fanous AH. Genetic Studies of Schizophrenia and Bipolar Disorder. FOCUS. 2010;8(3):323-38.
36. Schosser A, McGuffin P. Genetic and epigenetic factors in schizophrenia. In: Kasper S, Papadimitriou GN, editors. Schizophrenia Biopsychosocial Approaches and Current Challenges. 2nd ed. London, United Kingdom: Informa Healthcare; 2009.
37. Stefan M, Travis M, Murray RM. An atlas of schizophrenia (Encyclopedia of visual medicine series). London, United Kingdom: The Parthenon Publishing Group; 2002

Senarai

1. Genome : satu gugus kromosom yang selaras dengan segugus sel dari suatu jenis, perangkat kromosom yang terdapat dalam setiap inti sel satu jenis tumbuhan atau hewan tertentu.
2. Heritabilitas : kemampuan untuk mewarisi sifat atas karakter yang diturunkan induknya secara genetic.
3. Monozigot : kembar yang berasal dari sebuah telur terbuahi sehingga secara genetika jenis kelaminnya persis sama
4. Dizigot : anak kembar yang dihasilkan ketika dua sel telur dibuahi sperma sehingga menghasilkan dua zigot yang tumbuh menjadi dia bayi yang memiliki sifat berbeda.
5. Kromosom : bagian kromatin inti sel yang berceraian apabila sel terbelah atau membelah yang merupakan rangkaian pendukung jenis benda hidup.
6. Neurit : nama lain akson, penjuruan badan sel yang berfungsi mengirimkan sinyal/impuls.
7. Konkordan : dasar, sesutau yang menjadi tumpuan berpikir atau berpendapat

BIOGRAFI PENULIS



A. IDENTITAS PRIBADI

Nama Lengkap : dr. Innawati Jusup, M.Kes, Sp.KJ
Tempat/ Tanggal Lahir : Semarang, 29 Juli
Alamat Kantor : Jl. Prof. H Sudharto SH, Tembalang, Semarang
HP : 085327578800
E-mail : innawati.jusup@fk.undip.ac.id

B. PENDIDIKAN

Tahun Lulus	Jenjang	Nama Sekolah/ Perguruan Tinggi	Jurusan/ Bidang Studi
1990	Sarjana S-1	Universitas Diponegoro Semarang	Kedokteran
1998	S-2	Universitas Diponegoro	Biomedik
2010	S2 spesialis	Universitas Diponegoro	Ilmu Kedokteran Jiwa
2021	Program Persiapan Doktor	Universitas Diponegoro	Ilmu kedokteran dan kesehatan

C. Pekerjaan

	Pekerjaan/Jabatan	Tahun
1	Dosen FK Undip	1992- sekarang
2	Sekretaris Pendidikan Dokter Spesialis Psikiatri	2019 -2021
3	KSM Psikiatri RS Nasional Diponegoro	2011 - sekarang
4	Rehabilitasi Puri Saras	2015 - sekaramg

Organisasi:

No	Organisasi
1.	Sie Ilmiah Persatuan Dokter Spesialis Kedokteran Jiwa cab Semarang
2.	Anggota Persatuan PsikoNeuroImunologi Indonesia (PNI)
3.	Anggota Psikiatri Biologi: Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP)

BIOGRAFI PENULIS



A. IDENTITAS PRIBADI

Nama Lengkap : dr. Hang Gunawan Asikin, Sp.KJ
Tempat/ Tanggal Lahir : 16 Januari
Alamat : Jl. Sebandaran Tim. No 383, Gabahan, Semarang
Nomor Telepon : 0243580403
E-mail : Hang16_2000@yahoo.com

B. PENDIDIKAN

Tahun Lulus	Jenjang	Nama Sekolah/ Perguruan Tinggi	Jurusan/ Bidang Studi
1992	Sarjana S-1	Unika Atmajaya	Kedokteran
2008	S2 spesialis	Universitas Diponegoro	Kedokteran Jiwa

C. Tempat Praktik

Klinik TRITURA Jakarta 1992-1996
Puskesmas Rowosari I Kendal 1996-2000
RST Bhakti Wira Tamtama 2008-2014

RS Panti Wilasa Cipto, Semarang	2012-2016
RS Ken Saras	2015 – sekarang
RS Panti Wilasa Citarum	2019- sekarang

D. Organisasi

Jabatan	Tahun
Sekretaris Program Studi Bagian Psikiatri	2010-2018
Dosen Psikiatri Universitas Diponegoro	2008 – sekarang
Ketua Program Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan (p2KB)	2010 – sekarang

BIOGRAFI PENULIS



A. IDENTITAS PRIBADI

Nama Lengkap : dr. Widodo Sarjana, AS, MKM, Sp.KJ
Tempat/ Tanggal Lahir : Semarang, 22 Februari
Nomor Telepon : 088802499640
E-mail : widodosarjana22@yahoo.com

B. PENDIDIKAN

Tahun Lulus	Jenjang	Nama Sekolah/ Perguruan Tinggi	Jurusan/ Bidang Studi
1996	Sarjana S-1	Universitas Diponegoro	Kedokteran Umum
2006	S2	Universitas Indonesia	Magister Kesehatan Masyarakat
2014	S2 spesialis	Universitas Diponegoro	Kedokteran Jiwa
Sekarang sedang studi	S3 Doktor	Universitas Diponegoro	Ilmu Kedokteran dan kesehatan

C. Tempat Praktik

RS KRMT Wongsonegoro, Semarang
RS Nasional Diponegoro, Semarang
RS PKU Muhammadiyah Cepu

D. ARTIKEL/ KARYA TULIS ILMIAH

- 2010 Gambaran Kejadian Pasung di Jawa Tengah. Presented at 6th Schizophrenia National Conference, Jakarta – Indonesia
- 2011 Psychosocial Aspect of Ambiguous Genitalia,– Presented at The 5th CINP Pacific – Asia Congress, Kuala Lumpur, Malaysia
- 2012 Gambaran Beban Caregiver Penderita Skizofrenia di Poliklinik Rawat Jalan RSJ Amino Gondohutomo Semarang
- 2012 Behavioral Disorders and Psychiatric Phenotype Due to Neurotransmitter Imbalance in Patients With FMR1 Gene Mutation
- 2012 Psychosocial Needs of Disaster Victims, Feasibility Study to Develop Psychological First Aid Team.
- 2015 Recovery among People with Mental Illness (PMI) as Perceived by the Caregivers in Islamic Boarding School (IBS) in Indonesia.
- 2015 The Self-Efficacy And Management Of Caregivers In Caring People With Mental Illness
- 2016 Correlations between Antipsychotic Prescription Pattern with Duration of Untreated Psychosis (DUP)
- 2017 Aberrant Behavior Profile of Fragile X Syndrome in Medically Underserved Population.
- 2017 Pemberdayaan Orang dengan Gangguan Jiwa melalui Terapi Kerja di Pondok Pesantren
- 2107 Integrating Spirituality Into Mental Health Care bagi Perawatan Orang dengan Masalah Kejiwaan

- 2017 Prevalence, demographic, clinical features and its association of comorbid depressive symptoms in patients with schizophrenia.
- 2018 Relationship between Depression, Anxiety, and Quality Of Life Among Women with Infertility Problem
- 2019 Buku Panduan perawatan Pada Orang Dengan Masalah Kejiwaan (ODMK) di Panti Rehabilitasi Sosial Margo Widodo Semarang
- 2019 Perbedaan Tingkat Stres dan Tingkat Resiliensi Narapidana yang Baru Masuk dengan Narapidana yang akan Segera Bebas (Studi pada Narapidana di Lembaga Pemasyarakatan Klas IIA Semarang)
- 2019 Differences of BDI-II (Beck Depression Inventory-II) score before and after probiotics administration
- 2020 Effects of Mindfulness on Stimulating Hope and Recovery among People with Schizophrenia
- 2021 Mediating Effect of Hope on the Relationship Between Depression and Recovery in Persons with Schizophrenia

E. Organisasi

Jabatan	Tahun
Dosen Psikiatri FK Universitas Diponegoro	2010-Sekarang
Ketua PDSKJI Caban Semarang	2020 – Sekarang

ISBN 978-623-417-042-9



9 786234 170429