

## Marker Genetik dan Mekanisme Molekuler Penyakit Skizofrenia

Em Sutrisna<sup>1</sup>, Riandini Aisyah<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta

<sup>2</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta

Correspondence to : Em Sutrisna

Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta

Email : em\_sutrisna@yahoo.com

### ABSTRACT

*Schizophrenia is a severe mental disorder. Patients with schizophrenia have a complex impaired mental deterioration with prevalence around 1% of population. Molecular mechanism that causes this disorder is still unclear, but some evidence suggests that the cause of this disorder is a multiple causes and multifactors. These factors include genetic, neurodevelopmental, social, and immune factors. Many hypotheses about the causes of this disorder include dopamine hypotheses, neurodevelopmental hypotheses, glutamatergic hypotheses, GABAergic hypotheses, and immune hypotheses. Genetic factor is strongly factor associated with the incidence of schizophrenia. Some polymorphisms that are thought to increase the risk of this disorder are the COMT (catechol O methyl transferase) gene, Disrupted-in-schizophrenia 1 gene (DISC1), DTNBPI (Dystrobrevin binding protein 1) gene, NRG1 SNP1 & 2 (neuregulin-1 single nucleotide polymorphism 1 & 2) gene.*

*Keywords : Schizophrenia, Molecular mechanism, Genetic marker*

### Pendahuluan

Skizofrenia merupakan gangguan mental yang sangat berat. Penyakit ini ditandai dengan munculnya dua atau lebih dari gejala-gejala sebagai berikut yaitu: delusi, halusinasi, gangguan bicara (*disorganization speech*), tingkah laku katatonik dan adanya gejala-gejala negatif (Sinaga, 2007). Penyakit ini menyerang 7/1000 orang. Skizofrenia biasanya menyerang pasien dewasa yang berusia 15-35 tahun. Diperkirakan terdapat 24 juta penderita di dunia, 50% dari penderita tidak menerima pengobatan yang sesuai, dan 90% dari penderita yang tidak mendapat pengobatan tepat tersebut terjadi di negara berkembang (WHO, 2011).

Di Indonesia, prevalensi penderita skizofrenia tersebut berkisar 0,3-1% dan biasanya menyerang pada usia 18-45 tahun (Arif, 2006). Diperkirakan 2 juta orang di Indonesia menderita penyakit ini, tapi hanya 150 ribu yang berobat (Anonim, 2012).

Pada tahun 2004/2005, pemerintah Inggris diperkirakan mengeluarkan biaya untuk mengelola penderita skizofrenia sebesar 6,7 trilyun Poundsterling, di mana 2 trilyun untuk biaya langsung (*direct cost*) dan 4,7 trilyun untuk biaya tidak langsung (*indirect cost*) (Mangalore & Knap, 2007). Data tentang biaya yang dikeluarkan Indonesia untuk penderita

skizofrenia belum jelas, tetapi penelitian yang dilakukan di RS Grahasia Jogjakarta tahun 2008 menunjukkan angka-angka sebagai berikut: biaya total perawatan di rumah sakit sebesar Rp. 34.669,48,- sampai Rp.84.742,36,-/hari, biaya ini merupakan biaya langsung. Mengacu pada penelitian di Inggris di atas, biaya tidak langsung relatif lebih besar dari biaya langsung.

Penderita skizofrenia mengalami gangguan kemunduran mental yang kompleks. Prevalensi penyakit ini berkisar 1% dari populasi. Mekanisme yang menyebabkan penyakit ini masih belum jelas, tetapi beberapa bukti menunjukkan bahwa penyebab penyakit ini adalah multi kausa dan multi faktor. Faktor-faktor tersebut antara lain faktor genetik, faktor neurodevelopmental, dan faktor sosial (Weinberger, 1987; Lewis and Lieberman, 2000; Frankle *et al.*, 2003; Heinz *et al.*, 2003; Mueser and McGurk, 2004; Harrison and Weinberger, 2005) dan faktor imun (Brown., 2006; Torrey *et al.*, 2007). Skizofrenia bukan gangguan jiwa yang statis tetapi suatu proses dinamis yang menyebabkan disregulasi dari berbagai *pathway* (Lang *et al.*, 2007). Faktor lain yang diduga berperan adalah adanya degeneratif pada sistem saraf pusat (*neurodegeneration*) (Gupta & Kulhara, 2010).

## Pembahasan

### Mekanisme molekuler

Beberapa teori dikemukakan tentang pathogenesis terjadinya skizofrenia. Teori tersebut dikenal dengan hipotesis dopamine (*dopamine hypotheses*), hipotesis neurodevelopmental (*the neurodevelopmental hypotheses*), hipotesis glutamatergic (*glutamatergic hypotheses*), hypothesis GABAergic (*GABAergic hypotheses*), dan hipotesis imun.

#### 1. Hipotesis dopamine

Pada hipotesis ini diduga bahwa gejala skizofrenia muncul karena neurotransmitter dopaminergic yang berlebihan di mesolimbic otak. *Up-regulation* dari reseptor dopamine D2 di caudatus berkaitan dengan resiko terjadinya skizofrenia. Tingginya densitas reseptor dopamine D2 di caudatus dihubungkan dengan kemunduran kognitif pada skizofrenia (Hirvonen *et al.*, 2004). Postulat ini didukung dengan adanya fakta bahwa potensi obat antipsikotik berkorelasi dengan afinitas obat tersebut terhadap reseptor dopamine D2. Disamping reseptor dopamin D2, reseptor dopamine D3 yang banyak dijumpai di area limbik otak juga dikaitkan dengan skizofrenia. Genotipe Ser9gly dari reseptor D3 meningkatkan resiko terjadinya skizofrenia (Staddon, *et al.*, 2005). *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) yang merupakan famili dari neurotrophin memegang peranan penting dalam sistem dopaminergic mesolimbic dan mengatur ekspresi reseptor dopamine D3 (Gourion *et al.*, 2005, ). Hal ini memberikan dugaan bahwa terdapat hubungan antar sifat-sifat BDNF dengan pathway dopamine pada skizofrenia (Gullin *et al.*, 2007). Polimorfisme C270T pada gen BDNF berhubungan dengan munculnya skizofrenia (Kanazawa *et al.*, 2007)

#### 2. Hipotesis neurodevelopmental

Pada hipotesis ini dinyatakan bahwa perkembangan otak fetus dalam masa embrional menyebabkan defektif konektivitas neuron dan merubah fungsi biokimia neurotransmitter yang mengakibatkan disfungsi kognitif dan emosional (Raedler *et al.*, 1998; Harrison *et al.*, 1999). Infeksi ibu hamil selama kehamilannya terutama trimester 2 atau komplikasi pada perinatal/postnatal juga mempunyai korelasi positif dengan kejadian

skizofrenia (Dean *et al.*, 2005). Seorang anak yang mengalami infeksi sistem saraf pusat atau kondisi hipoksia selama kelahirannya mempunyai resiko 5 kali lebih besar terserang gangguan psikosis termasuk skizofrenia (Dean *et al.*, 2005).

#### 3. Hipotesis glutamatergic

Reseptor glutamat dibagi 2 kelompok yaitu: *Ionotropic ligand gated ion channel* dan *metabotropic G protein-coupled reseptor*. *Ionotropic ligand gated ion channel* dibagi dalam kelas *alpha-amino 3-hydroxy -5 methyl-4-isoxazole-propionic acid (AMPA)* *Kainate* dan *N-methyl d aspartat Ionotropic ligand gated ion channel receptor* (Tuominen, *et al.*, 2005). Pada hipotesis ini dinyatakan bahwa hipofungsi glutamat pada kortikostriatal menyebabkan pembukaan *loop* thalamo-kortikal. Hal ini menyebabkan aliran sensorik berlebihan dan menimbulkan gejala-gejala psikotik yang terjadi karena perubahan konsentrasi dopamine (Lang *et al.*, 2007)

#### 4. Hipotesis GABAergic

Banyak bukti yang mendukung bahwa pada skizofrenia terjadi abnormalitas glutamat dan *gamma amino butyric acid* (GABA). Enzim yang mengkatalis biosintesis GABA adalah *glutamic acid decarboxylase* (GAD). Enzim ini terekspresi berlebihan pada post mortem otak penderita skizofrenia. Peningkatan ekspresi gen GAD1(2q31) (gen yang mengkode GAD67) berkaitan dengan terjadinya skizofrenia (Akbarian *et al.*, 2006, Lundorf *et al.*, 2005) yang menyebabkan abnormalitas glikoprotein neural dan reelin (Akbarian *et al.*, 2006).

#### 5. Hipotesis imun

Beberapa bukti menunjukkan kuatnya dugaan bahwa skizofrenia berkaitan dengan imunitas tubuh. Infeksi ibu selama kehamilannya meningkatkan resiko terjadinya skizofrenia pada keturunannya (Babulas *et al.*, 2006; Brown *et al.*, 2006). Suatu meta analisis menunjukkan bahwa terjadi peningkatan antibodi *Toxoplasma gondii* pada individu penderita skizofrenia (Torrey *et al.*, 2007). Peningkatan interleukin 6(IL-6) (Zhang *et al.*, 2002), peningkatan immunoglobulin, IL-10 dan IL-4 ditemukan pada *cerebrospinal fluid* pasien skizofrenia (Muller *et al.*, 2006).

### Marker Genetik

Faktor genetik diduga berpengaruh terhadap penyakit ini. Beberapa polimorfisme yang diduga meningkatkan resiko penyakit ini

adalah COMT (*catechol O methyl transferase*) gene, *disrupted-in-schizophrenia 1 gene* (DISC1), *DTNBPI (dystrobrevin binding protein 1) gene*, *NRG1 SNP1 &2 (neuregulin-1 single nucleotide polymorphism 1&2) gene*.

*Gen COMT (catechol O methyl transferase)*

Catechol O methyl transferase merupakan enzim yang mengkatalis perpindahan gugus Metyl dari S-adenosil-methionine (AdoMet). Aktivitas enzim ini tinggi terutama pada hepar, ginjal, usus dan otak ke catechol (Axelrod, 1957; Guldberg, 1975). Enzim ini dikode oleh gen COMT. Gen ini terletak pada kromosom 22q11 (Grossman, 1992). Gen COMT mengkode 2 macam bentuk enzim Catechol O methyl transferase (COMT) yaitu *soluble COMT*(S-COMT) dan *membrane bound COMT* (MB-COMT). S-COMT mengandung 221 asam amino sedang MB-COMT mempunyai tambahan amino terminal 50 asam amino (Bertocci, 1991; Lundstrom, K.& Salminen, 1991 & Mannisto and Kaakkola, 1999). Polimorfisme pada gen ini menyebabkan perubahan aktivitas dari enzim COMT. Salah satu tipe polimorfisme yang banyak dijumpai pada gen COMT adalah transisi dari basa G ke A pada nukleotida 21881 gena COMT (catechol O methyl transferase). Hal ini mengakibatkan perubahan asam amino Valin menjadi Metionin (Val→Met). Perubahan asam amino ini menyebabkan penurunan aktivitas enzim ini sebesar 67-75% yang dikenal sebagai L allele (*low activity allele*) (Lotta, 1995 & Lachman, 1996). Tipe yang tidak mengalami polimorfisme (*wild type*) dikenal dengan H allele (*high activity allele*). Polimorfisme ini ternyata meningkatkan beberapa penyakit saraf antara lain skizofrenia, Parkinson, gangguan obsesif kompulsif, gangguan afektif bipolar dan gangguan afektif unipolar (Lotta, 1995 & Lachman, 1996).

*Gen DISC1 (disrupted-in-schizophrenia 1)*

*Gen DISC1 (disrupted-in-schizophrenia 1)* mRNA diekspresikan di jaringan otak dan sebagian organ tubuh lain pada manusia (Millar, *et al.*, 2000). Gen ini juga diekspresikan pada korteks cerebri dan hipokampus. DISC1 memegang peranan penting dalam *signalling selluler* dan berinteraksi dengan fosfodiesterase 4B yang mendegradasi cAMP yang diduga merupakan molekul regulator kerja memori pada prefrontal korteks (Sawamura, *et al.* 2006). *Disrupted-in-schizophrenia 1 gene* merupakan gen yang berperan dalam gangguan-gangguan psikiatrik (Millar, *et al.*, 2000, 2001,

Porteous *et al.*, 2006). Ditemukan adanya penderita skizofrenia (bangsa Amerika) dengan mutasi *frame shift* pada *DISC1 gene* (Sachs, 2005). Adanya SNiPs (*single nucleotide polymorphism*) pada DISC1 berkaitan dengan munculnya skizofrenia dan gangguan skizoafektif (Hodkinson *et al.*, 2004).

*Gen DTNBPI (dystrobrevin binding protein 1)*

Gen dystrobrevin binding protein 1 (DTNBPI) merupakan gen yang diekspresikan secara luas di otak dan berperan dalam fungsi kognitif dan memori. Gen ini bertanggung jawab dalam pembentukan dysbindin (dystrobrevin-binding protein 1 (Owen, *at al.*, 2004). Gen ini terletak pada kromosom 6p22.3 dan mempunyai korelasi positif dengan kejadian skizofrenia. Dysbindin merupakan protein dengan BM 40kD yang terikat dengan dystrobrevin (suatu kompleks glikoprotein dystrophin). Walaupun fungsi dysbindin belum sepenuhnya jelas tetapi variasi genetik pada DTNBPI meningkatkan resiko terjadinya skizofrenia. Hal ini bisa terjadi karena perubahan struktur dan fungsional postsynaptik (Straub, *et al.*, 2002). Gen DTNBPI merupakan gen yang diduga kuat mempengaruhi kejadian skizofrenia. Variasi dalam gen ini akan mempengaruhi ekspresi dan proses-proses pada mRNA (Harrison, *et al.*, 2005). Didapatkan data bahwa pada penderita skizofrenia, kadar dysbindin rendah (Weickert, *et al.*, 2004). Polimorfisme gena DTNBPI pada p 1635 (terletak pada intron 4), mempengaruhi kejadian skizofrenia. Allel A pada p1635 meningkatkan resiko terjadinya skizofrenia, sementara allel G menurunkan resiko skizofrenia (Galehdari, *et al.*, 2010).

*Gen NRG1 SNP1 (neuregulin-1 single nucleotide polymorphism 1) gene* dan *NRG1 SNP2 gene*.

Gen NRG1 SNP1 merupakan gen yang terletak pada kromosom 8p21. Gen ini mempunyai korelasi yang kuat terhadap kejadian skizofrenia. Terdapat dua polimorfisme pada gen ini yaitu: 1) SNiP (rs3924999G38A). Polimorfisme ini terjadi perubahan pada basa G ke A yang terjadi pada posisi 12 di ekson ke dua gen NRG1. Pada polimorfisme ini terjadi perubahan asam amino dari Arginine menjadi Glutamin (Arg38Gln). 2) SNiP (rs2954041) yang terletak pada intron ke lima. Polimorfisme ini mempunyai korelasi kuat dengan skizofrenia (Stefenson, *et al.*, 2002).

## Simpulan

1. Skizofrenia merupakan gangguan mental berat yang multi kausa dan multi faktor.
2. Gen-gen yang diduga mempengaruhi kejadian skizofrenia antara lain gen COMT (*catechol O methyl transferase*), gen DISC1 (*disrupted-in-schizophrenia 1*), gen DTNBP1 (*dystrobrevin binding protein 1*), dan gen NRG1 SNP1 & 2 (*neuregulin-1 single nucleotide polymorphism 1&2*).

## Daftar Pustaka

Akbarian, S., Huang, H.S. 2006. Molecular and cellular mechanisms of altered GAD1/ GAD67 expression in schizophrenia and related disorders. *Brain Res Rev*,52:293-304.

Anonim. 2009. *Menghapus Stigma Skizofrenia*, [http://cpddokter.com/home/index.php?option=com\\_content&task=view&id=1420&Itemid=38](http://cpddokter.com/home/index.php?option=com_content&task=view&id=1420&Itemid=38), diakses 7 Juli 2012

Arif, I.S. 2006. *Skizofrenia, Memahami Dinamika Keluarga Pasien*. Bandung : PT Refika Aditama.

Axelrod J., 1957, O-methylation of epinephrine and other catechols in vitro and in vivo, *Science*, 126(3270):400–401.

Babulas V, Factor-Litvak P, Goetz R, Schaefer CA, Brown AS. 2006. Prenatal Exposure to Maternal Genital and Reproductive Infections and Adult Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 163:927-9.

Bertocci, B., V & Miggiano. 1991. "Human catechol-O-methyltransferase: cloning and expression of the membrane associated form." *Proc Natl Acad Sci U S A* 88(4): 1416-1420. 10.1073/pnas.88.4.1416

Brown AS. 2006. Prenatal Infection as A Risk Factor for Schizophrenia. *Schizophr Bull*, 200-2.

Chen, C. H., Y. R. Lee. 1997. "Association Study of Nlaai and Mspi Genetic Polymorphisms of Catechol-O-Methyltransferase Gene and Susceptibility to Schizophrenia." *Biol Psychiatry* 41(9): 985-990

Daniels, J. K., N. M. Williams. 1996. "No Evidence for Allelic Association Between

Schizophrenia and A Polymorphism Determining High or Low Catechol O-Methyltransferase Activity." *Am J Psychiatry*.

Dean K, & Murray, R.M. 2005. Environmental Risk Factors for Psychosis. *Dialogues Clin Neurosci*, 1:69-80.

Frankle, W.G., Lerma, J., Laruelle, M., 2003. The synaptic hypothesis of schizophrenia. *Neuron*, 39, 205–216

Galehdari, H., Ajam, T., Pooryasin, A., Foroughmand, A.M., Kazeminejad, S.R., 2010, Combined effect of polymorphic sites in the DTNBP1 and GRIN1 genes on schizophrenia, *Med.J. of the Islamic Republic of Iran*, 24 (1): 5-10

Gourion, D., Goldberger, C., Leroy, S., Bourdel, M.C, Olie, J.P, Krebs, M.O. 2005. Age at Onset of Schizophrenia: Interaction Between Brain Derived Neurotrophic Factor and Dopamine D3 Receptor Gene Variants. *Neuroreport*, 16:1407-10.

Grossman, M. H., & Emanuel, 1992. Chromosomal Mapping of The Human catechol-O-methyltransferase gene to 22q11.1----q11.2. *Genomics* 12(4): 822-825.

Guillin, O., Demily, C., Thibaut, F. 2007. Brain Derived Neurotrophic Factor in Schizophrenia and Its Relation with Dopamine. *Int Rev Neurobiol*. 78:377-95.

Guldberg, H. C. and C. A. Marsden, 1975. Catechol-O-methyl transferase: pharmacological aspects and physiological role. *Pharmacol Rev* 27(2): 135-206.

Gupta S, Kulhara P., 2010, What is schizophrenia: A neurodevelopmental or neurodegenerative disorder or a combination of both? A critical analysis., *Indian J Psychiatry*. 52(1):21-7.

Harrison, P.J. & Weinberger, D.R. 2005. Scizophrenia Genes, Gene Expression, and Neuropathology: On The Matter of their Convergence. *Mol Psychiatry*, 10: 40-68.

- Harrison, P.J. 1999. The Neuropathology of Schizophrenia. A Critical Review of The Data and Their Interpretation. *Brain*, 122:593-624.
- Heinz, A., Romero, B., Gallinat, J., Juckel, G., Weinberger, D.R., 2003. Molecular brain imaging and the neurobiology and genetics of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 36, S152–S157.
- Hirvonen, M., Laakso, A., Nagren, K., Rinne, J.O, Pohjalainen, T., Hietala, J. 2004. C957T Polymorphism of The Dopamine D2 Receptor (DRD2) Gene Affects Striatal DRD2 Availability in Vivo. *Mol Psychiatry*, 9:1060-1.
- Hoda, F., D. & Nicholl, 1996. "No Association between Parkinson's Disease and Low-Activity Alleles of Catechol O-Methyltransferase." *Biochemical and Biophysical Research Communications* 228(3): 780-784.
- Hodkinson, C.A., Goldman, D., Jaeger, J., Persaud, S., Kane, J.M., Lipsky, R.H., et al., 2004. Disrupted in schizophrenia 1 (DISC1): association with schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder. *American Journal of Human Genetics* 75, 862–872.
- Kanazawa, T., Glatt, S.J, Kia-Keating B, Yoneda H, Tsuang, M.T, 2007, Meta-Analysis Reveals No Association of The Val66Met Polymorphism of Brain-Derived Neurotrophic Factor with Either Schizophrenia or Bipolar Disorder. *Psychiatr Genet* 2007;17:165-70
- Karayiorgou, M.,& Altemus, 1997. "Genotype Determining Low Catechol-O-Methyltransferase Activity as A Risk Factor for Obsessive-Compulsive Disorder". *Proc Natl Acad Sci U S A* 94(9): 4572-4575.
- Lachman, H. M., D. F. Papolos, 1996. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* ,6(3): 243-250.
- Lang, U.L., Puls, I., Muller, D.J., Strutz-Seeborn, N.m Gallinat, J., 2007, Molecular mechanism of schizophrenia, *Cellular physiology and biochemistry*, 20: 687-702
- Lewis, D.A., Lieberman, J.A., 2000. Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology. *Neuron*, 28, 325–334.
- Li, T., H. & Vallada, 1997. "Catechol-O-Methyltransferase Val158Met Polymorphism: Frequency Analysis in Han Chinese Subjects and Allelic Association of The Low Activity Allele with Bipolar Affective Disorder. *Pharmacogenetics* 7(5): 349-353.
- Lotta, T., J.& Vidgren, 1995. Kinetics of Human Soluble and Membrane-Bound Catechol O-Methyltransferase: A Revised Mechanism and Description of The Thermolabile Variant of The Enzyme. *Biochemistry* 34(13): 4202-4210.
- Lundorf MD, Buttenschon HN, Foldager L, Blackwood DH, Muir WJ, Murray V, Pelosi AJ, Kruse TA, Ewald H, Mors O, 2005. Mutational Screening and Association Study of Glutamate Decarboxylase 1 As A Candidate Susceptibility Gene for Bipolar Affective Disorder and Schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.*, 135:94-101
- Lundstrom, K.,& Salminen. 1991. Cloning and Characterization of Human Placental Catechol-O-Methyltransferase cDNA. *DNA Cell Biol* 10(3): 181-189.
- Mangalore R, and Knapp M. 2007. Cost of Schizophrenia in England, *J Ment Health Policy Econ.*10(1):23-41.
- Mannisto, P. T. and S. Kaakkola 1999.Catechol-O-methyltransferase (COMT): Biochemistry, Molecular Biology, Pharmacology, and Clinical Efficacy of The New Selective COMT Inhibitors. *Pharmacol Rev* 51(4): 593-628.
- Millar, J.K., Christie, S., Anderson, S., Lawson, D., Hsiao-Wei Loh, D., Devon, R.S., Arveiler, B., et al., 2001. Genomic structure and localisation within a linkage hotspot of Disrupted In Schizophrenia 1, a gene disrupted by a translocation segregating with schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 6, 173–178.
- Millar, J.K.,Wilson-Annan, J.C.,Anderson, S.,Christie, S., Taylor, M.S., Semple, C.A., et al., 2000. Disruption of two novel genes by a translocation cosegregating with schizophrenia. *Human Molecular Genetics* 9, 1415–1423

- Mueser, K.T., McGurk, S.R., 2004. Schizophrenia. *Lancet*, 363, 2063–2072.
- Muller N, & Schwarz M, 2006, Schizophrenia as An Inflammation-Mediated Dysbalance of Glutamatergic Neurotransmission. *Neurotox Res.*, 10:131-48.
- Ohara, K., & Nagai, 1998. Low Activity Allele of Catechol-O-Methyltransferase Gene and Japanese Unipolar Depression. *Neuroreport* 9(7): 1305-1308.
- Okochi, T., & Ikeda, 2009. Meta-Analysis of Association between Genetic Variants in COMT and Schizophrenia: An Update, *Schizophr Res* 110(1-3): 140-148
- Owen, M.J., Williams N.M., O'Donovan M.C. 2004. The Molecular Genetics of Scizophrenia: New Findings Promise New Insights. *Mol Psychiatry*, 9: 14-27.
- Porteous, D.J., Thomson, P., Brandon, N.J., Millar, J.K., 2006. The genetics and biology of DISC1—an emerging role in psychosis and cognition. *Biological Psychiatry* 60, 123–131.
- Raedler TJ, Knable MB, Weinberger, D.R. 1998. Schizophrenia as A Developmental Disorder of The Cerebral Cortex. *Curr Opin Neurobiol*, 8:157-61.
- Sawamura N, & Sawa A. 2006. Disrupted-In Schizophrenia-1 (DISC1): A Key Susceptibility Factor for Major Mental Illnesses. *Ann N Y Acad Sci.*, 1086:126-33.
- Sinaga, B.R., 2007. *Skizofrenia dan Diagnosis Banding. Penerbit Fakultas Kedokteran*. Hal 14-15,70. Jakarta : Universitas Indonesia.
- Staddon S, Arranz MJ, Mancama D, Perez-Nievas F, Arrizabalaga I, Anney R, Buckland P, Elkin A, Osborne S, Munro J, Mata I, Kerwin RW. 2005. Association between Dopamine D3 Receptor Gene Polymorphisms and Schizophrenia in An Isolate Population. *Schizophr Res.*, 73:49-54
- Stefansson H, Sigurdsson E, Steinthorsdottir V, Bjornsdottir S, Sigmundsson T, Ghosh S. 2002. Neuregulin 1 and Susceptibility to Schizophrenia. *Am J Hum Genet*, 23,71: 877–892.
- Straub RE, Jiang Y, MacLean CJ, Ma Y, Webb BT, Myakishev MV. 2002. Genetic Variation in The 6p22.3 Gene DTNBP1, The Human Ortholog of The Mouse Dysbindin Gene, Is Associated With Schizophrenia. *Am. J. Hum. Genet.* 71: 337-348.
- Torrey EF, Bartko JJ, Lun ZR, Yolken RH. 2007. Antibodies to *Toxoplasma gondii* in Patients with Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Schizophr Bull.*, 33:729-36.
- Tuominen HJ, Tiihonen J, Wahlbeck K. 2005. Glutamatergic Drugs for Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophr Res.*, 72:225-34.
- Weickert CS, Straub RE, McClintock BW. 2004, Human Dysbindin (DTNBP1) Gene Expression in Normal Brain and in Schizophrenic Prefrontal Cortex And Midbrain. *Arch Gen Psychiatry.*, 61: 544-55.
- Weinberger, D.R., 1987. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* , 44, 660–669.
- WHO.2011.schizophrenia,[http://www.who.int/mental\\_health/management/schizophrenia/en/](http://www.who.int/mental_health/management/schizophrenia/en/) (diakses 7 Juli 2012).
- Zhang XY, Zhou DF, Zhang PY, Wu GY, Cao LY, Shen YC. 2002. *Elevated Interleukin-2, Interleukin-6 And Interleukin-8 Serum Levels in Neuroleptic-Free Schizophrenia: Association with Psychopathology.* *Schizophr Res.*, 57:247-58.