



JIWA

MAJALAH PSIKIATRI

INDONESIAN PSYCHIATRIC QUARTERLY

ISSN 0303-7991

Tahun XXXX No. 4 - Oktober 2007

Bertujuan menyumbangkan kepada pengamalan dan perkembangan ilmu kedokteran jiwa (psikiatri) dan ilmu kesehatan jiwa di Indonesia.

Editorial

- Nutrisi dan Kesehatan Mental

Agnes Tineke Waney

Karangan Asli

- Hubungan Polimorfisme Gen Reseptor Serotonin 6 (5-HT6) dengan Skizofrenia, Kajian pada Etnis Jawa di D.I. Yogyakarta

Alya Amila Fitrië, Carla R. Marchira, Rina Susilowati

- Pengaruh Kemoradioterapi terhadap Peningkatan Frekuensi dan Derajat Gangguan Depresi pada Pasien Karsinoma Leher Rahim di Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo

Elly Ingkiriwang

- Beban *Caregiver* Lanjut Usia Suatu Survei Terhadap *Caregiver* Lanjut Usia Di Beberapa Tempat Sekitar Kota Bandung

Henny Tantono, Ike MP Siregar, HM Zainie Hassan AR

Tinjauan Pustaka

- Konsep Psikosomatik Gangguan Gastrointestinal
- Penggunaan Antipsikotika Generasi ke Dua pada Gangguan *Mood* Bipolar

Fransiska Kaligis

Nurmiati Amir

Diterbitkan oleh:
Yayasan Kesehatan Jiwa "Dharmawangsa", Jakarta

Hubungan Polimorfisme Gen Reseptor Serotonin 6 (5-HT₆) dengan Skizofrenia, Kajian pada Etnis Jawa di D.I. Yogyakarta

Alya Amila Fitri^{1*}, Carla R. Marchira², Rina Susilowati¹

Abstrak

Gen reseptor serotonin 6 (5-HT₆) diekspresikan di sistem saraf pusat terutama pada sistem limbik. Reseptor 5-HT₆ juga memiliki afinitas tinggi pada obat-obatan anti psikotik. Dengan demikian gen reseptor 5-HT₆ mungkin memainkan peranan pada patogenesis skizofrenia. Penelitian sebelumnya yang dilakukan di Cina menemukan adanya hubungan antara polimorfisme 267C/T gen reseptor 5-HT₆ dengan skizofrenia.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara gen reseptor 5-HT₆ dengan skizofrenia pada orang Jawa.

DNA dari penderita skizofrenia (n = 51) dan kontrol (n = 52) diisolasi dari darah tepi. Genotipe dari gen reseptor 5-HT₆ dideteksi menggunakan *Polymerase Chain Reaction* (PCR), dicerna dengan enzim restriksi *Rsa I* dan dianalisa pada gel agarose 3% yang sudah diberi *ethidium-bromide*.

Genotipe dari penderita skizofrenia: 42 orang adalah CC, 9 orang CT and tidak ada genotipe TT. Genotipe pada kontrol: 34 orang adalah CC, 18 orang CT dan tidak ada genotipe TT. Tidak terdapat perbedaan bermakna pada frekuensi genotipe ($\chi^2 = 3,833$; d.f. = 1; p = 0,072) dan alel ($\chi^2 = 3,255$; d.f. = 1; p = 0,098) antara penderita skizofrenia dan kontrol pada orang Jawa. Pada penderita skizofrenia dengan gejala positif terdapat 22 orang CC dan 5 orang CT. Pada pasien skizofrenia dengan gejala negatif terdapat 20 orang CC dan 4 orang CT. Tidak terdapat perbedaan bermakna pada distribusi genotipe dan alel antara penderita skizofrenia dengan gejala positif dan gejala negatif dibandingkan dengan kontrol (p > 0,050).

Dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara polimorfisme 267C/T gen reseptor 5-HT₆ dengan skizofrenia.

Kata kunci: Polimorfisme; gen reseptor 5-HT₆; Skizofrenia; Orang Jawa

1. Bagian Histologi dan Biologi sel, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada

2. Bagian Psikiatri, RSUP Dr. Sardjito/Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada

* Alamat sekarang: Bagian Histologi, Fakultas Kedokteran, USU

Abstract

Serotonin 6 (5-HT₆) receptor gene is expressed in central nervous system, especially in some limbic region. 5-HT₆ receptor also has high affinity to some antipsychotics. Therefore 5-HT₆ receptor gene might be involved in the pathogenesis of schizophrenia. Previous study in China reported an association between 267C/T polymorphism of 5-HT₆ receptor gene and susceptibility of schizophrenia.

The purpose of this study is to observe the association of 5-HT₆ receptor gene with schizophrenia in Javanese.

DNA from schizophrenia patients (n = 51) and control (n = 52) were isolated from peripheral blood. Genotype of 5-HT₆ receptor gene was detected using Polymerase Chain Reaction (PCR), digested by Rsa I restriction enzyme and analyzed on 3% ethidium-bromide-stained agarose gel.

Genotypes of schizophrenia patients: 42 samples were CC, 9 samples were CT and no TT genotype. Genotypes in controls: 34 samples were CC, 18 samples were CT and no TT genotype. The result demonstrated no significant differences in genotype ($\chi^2 = 3.833$; $d.f. = 1$; $p = 0.072$) and alleles ($\chi^2 = 3.255$; $d.f. = 1$; $p = 0.098$) frequencies between Javanese patients and controls. In schizophrenia patients with positive symptoms, there were 22 samples CC and 5 samples CT. In schizophrenia patients with negative symptoms, there were 20 samples of CC and 4 samples of CT. There were no significant differences of genotype and allele distribution between schizophrenia patients with positive symptoms and schizophrenia patients with negative symptoms compare to controls ($p > 0,050$).

In conclusions there was no significant association between 267C/T polymorphism of 5-HT₆ receptor gene with schizophrenia.

Keywords: Polymorphism; 5-HT₆ gene receptor; Schizophrenia; Javanese

Pendahuluan

Skizofrenia merupakan suatu penyakit yang menyerang sekitar 0,9-11% dari populasi, biasanya berawal sebelum usia 25 tahun, persisten sepanjang hidup dan menyerang orang-orang dari berbagai kelas sosial.¹ Berdasarkan survei tentang penderita gangguan jiwa di Indonesia, tercatat 44,6 per 1.000 penduduk Indonesia menderita gangguan jiwa berat seperti skizofrenia. Data ini

memperlihatkan peningkatan yang cukup bermakna jika dibandingkan data tahun 1980-an yang menyatakan bahwa penderita skizofrenia di Indonesia hanya 1-2 tiap 1.000 penduduk.²

Skizofrenia adalah gangguan dengan etiologi multifaktorial yang dimanifestasikan pada gangguan pikir, bicara, persepsi, emosi, pergerakan dan tingkah laku. Gejala klinis yang khas yakni halusinasi, delusi, tingkah laku aneh dan kemunduran fungsional umum.³ Gambaran klinis pasien skizofrenia dapat diklasifikasikan menjadi gejala positif dan negatif. Gejala positif meliputi halusinasi, delusi, tingkah laku aneh dan gangguan pikir bentuk positif (misalkan inkohereni). Sedangkan gejala negatif meliputi afek datar atau tumpul, kemiskinan bicara dan isi pembicaraan, motivasi rendah, anhedonia dan penolakan bersosialisasi.⁴

Penemuan etiologi dan patofisiologi skizofrenia penting untuk memberi arah pengobatan rasional terhadap gangguan otak ini. Ada beberapa faktor yang berpengaruh pada patofisiologi skizofrenia, yakni faktor genetik, faktor perkembangan individu sebelum terkena penyakit dan faktor kondisi biopsikososial.³ Sejumlah peneliti memperkirakan bahwa keberagaman genetik mendasari gambaran klinis skizofrenia yang beragam.⁵

Ketidakseimbangan neurotransmitter serotonin, yang sistem eferennya di otak manusia sangat luas dan kompleks, merupakan salah satu penyebab kejadian skizofrenia. Etiologi skizofrenia secara umum sering dihubungkan dengan modulasi serotonin terhadap neurotransmisi dopaminergik. Secara spesifik, aktivitas dopaminergik yang berlebih di sistem mesolimbik dan mesostriatum dipostulasikan menghasilkan gejala positif. Sebaliknya, penurunan aktivitas dopaminergik di sistem mesokortikal dianggap menyebabkan gejala negatif, dan juga mungkin berperan dalam meningkatkan aktivitas dopaminergik mesolimbik dengan mekanisme disinhibitori.⁶

Perkembangan pengobatan skizofrenia seiring dengan hipotesis etiologi dan patofisiologinya, yang pada awalnya menggunakan obat-obat antipsikotik tipikal yang bersifat antagonis terhadap dopamin. Kemudian pengobatan berkembang menjadi antipsikotik atipikal yang bersifat antagonis terhadap serotonin dan dopamin.⁷ Pemakaian obat-obat yang bersifat antagonis terhadap serotonin dan dopamin seperti klozapin terhadap pasien skizofrenia memberikan hasil yang lebih baik dibanding obat-obat antagonis dopamin. Kelebihannya tidak hanya dalam mereduksi gejala-gejala negatif dan positif, tetapi juga pada

ketiadaan gangguan pergerakan berupa efek samping ekstrapiramidal. Sebaliknya, pemakaian *lysergic acid diethylamide* (LSD), suatu zat yang secara struktural mirip serotonin menimbulkan gejala-gejala psikosis. Hal-hal di atas menunjukkan adanya keterlibatan serotonin pada skizofrenia.^{1,8}

• Serotonin di otak dihasilkan oleh neuron serotonergik yang badan selnya terdapat di *raphe nuclei* batang otak. Neuron ini memiliki sistem eferen yang sangat luas pada berbagai regio otak dan jalur serabutnya sangat kompleks, meliputi seluruh jalur utama di otak. Secara umum neuron serotonergik ini mempersarafi korteks serebrum dan region limbik, yakni area yang bertanggung jawab dalam proses pikir, bicara dan tingkah laku.⁹

Reseptor serotonin terdiri dari beberapa subtype, yang satunya adalah reseptor serotonin 6 (5-HT₆). Reseptor 5-HT₆ secara eksklusif diekspresikan di susunan saraf pusat. Reseptor ini merupakan reseptor yang berikatan dengan protein G¹⁰. Reseptor 5-HT₆ diduga memainkan peran dalam patogenesis skizofrenia. Hal tersebut didasarkan pada, pertama, hasil penelitian bahwa jumlah reseptor 5-HT₆ relatif banyak di regio limbik dan korteks serebrum serta memiliki afinitas yang tinggi terhadap beberapa antipsikotik.¹¹ Ke dua, dijumpai adanya polimorfisme gen reseptor 5-HT₆ pada posisi 267 (267C/T), yang dapat dikenali oleh enzim restriksi *Rsa I*.

Reseptor 5-HT₆ merupakan tambahan terbaru dari keluarga reseptor 5-HT. Afinitasnya yang tinggi terhadap beberapa obat psikiatrik dan ekspresinya yang hampir eksklusif di susunan saraf pusat terutama di regio limbik dan korteks serebrum, telah menstimulasi sejumlah penelitian. Reseptor 5-HT₆ memiliki afinitas yang tinggi terhadap antagonis serotonin dan dopamin, misalkan klozapin.⁷

Perubahan fungsi reseptor 5-HT₆ di beberapa regio otak, terutama regio limbik dan korteks serebrum akan memengaruhi fungsi-fungsi yang dijalankan oleh regio tersebut. Dan gangguan pada regio tersebut akan memunculkan gangguan-gangguan pada fungsi pikir, bicara dan tingkah laku, yang secara umum ditemui pada pasien skizofrenia.

Adanya polimorfisme 267C/T gen reseptor 5-HT₆, diduga memiliki hubungan dengan kejadian skizofrenia. Perbedaan jenis alel dari polimorfisme ini dapat mempengaruhi stabilitas RNA dan efisiensi translasi, yang esensial untuk ekspresi fungsi reseptor 5-HT₆.¹² Pada penelitian yang dilakukan Tsai dkk di Cina, didapati bahwa jenis alel 267T memiliki hubungan signifikan dengan

kejadian skizofrenia.¹³ Shinkai dkk tidak mendapatkan hubungan bermakna antara genotipe reseptor 5-HT₆ dengan skizofrenia pada populasi Jepang yang tinggal di Pulau Kyushu Selatan.¹⁴ Pada populasi yang berbeda akan didapatkan variasi genetik yang berbeda pula. Berdasarkan hal di atas maka dilakukan penelitian yang sama pada populasi etnis Jawa di Daerah Istimewa Yogyakarta.

Pada penelitian ini dikaji apakah ada hubungan antara polimorfisme 267C/T gen reseptor 5-HT₆ dengan kejadian skizofrenia pada etnis Jawa di D.I. Yogyakarta. Juga dikaji apakah ada hubungan antara polimorfisme 267C/T gen reseptor 5-HT₆ dengan gejala positif dan gejala negatif pasien skizofrenia tersebut.

Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode potong lintang. Pemeriksaan genotipe dilakukan di Laboratorium Biologi Molekuler, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada. Subyek penelitian kelompok pasien skizofrenia diperoleh dari bagian Ilmu Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran UGM – RSUP Dr. Sardjito.

Kelompok pasien terdiri dari 51 orang yang didiagnosis skizofrenia dengan kriteria *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, ed. 4* (DSM-IV) dan penentuan gejala positif dan negatif berdasarkan *Positive and Negative Symptoms Scale* (PANNS). Subyek kontrol terdiri dari 52 sampel yang diwawancarai untuk memastikan bahwa subyek tersebut berasal dari etnis Jawa dan tidak pernah memakai obat-obat antipsikotik. Untuk mengetahui kondisi kejiwaan subyek kontrol, dilakukan pengukuran dengan Skala Pengamatan Psikiatrik Ringkas (*Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS*).

DNA diisolasi dari darah tepi. PCR dilakukan dengan menggunakan PCR *core kit* (Roche). *Primer* yang digunakan adalah 5-HT₆ F 5'-TGATCGCGCTCATCTGCACTCAG-3' (urutan basa 140-162) dan 5-HT₆ R 5'-CAGGATCCTGCAGTAGGTGAAGC-3' (urutan basa 614-636). PCR diawali dengan pemanasan awal 95°C selama 5 menit. Dilanjutkan dengan proses denaturasi pada suhu 95°C selama 65 detik, penempelan *primer* 62°C selama 65 detik dan pemanjangan pada suhu 72°C selama 65 detik, yang terdiri dari 35 siklus menggunakan mesin PCR *Robocycler*. Produk PCR dicerna dengan 5 unit enzim restriksi Rsa I pada suhu 37°C selama 12-15 jam dan dianalisis pada gel agarosa 3% yang diwarnai etidium bromida. Produk enzim restriksi dengan

besar molekul 497 bp merupakan alel T dan besar molekul 126 dan 371 bp merupakan alel C.

Perbandingan frekuensi genotipe dan alel pada kelompok-kelompok yang akan dibandingkan, dianalisis dengan menggunakan *chi-square test* (χ^2) dan *Fisher's Exact Test*.

Hasil dan Pembahasan

Hasil penelitian ini memperlihatkan distribusi frekuensi genotipe dan alel polimorfisme 267C/T gen reseptor 5-HT₆ pada subyek pasien skizofrenia dan kontrol.

Distribusi frekuensi genotipe 267C/T pada pasien skizofrenia dan kontrol tidak berada dalam keseimbangan Hardy-Weinberg, karena tidak dijumpai genotipe T/T. Pada kedua kelompok didapati lebih banyak genotipe 267 C/C dibanding genotipe 267 C/T. Distribusi frekuensi genotipe ($\chi^2 = 3,833$; d.f. = 1; $p = 0,072$) dan alel ($\chi^2 = 3,255$; d.f. = 1; $p = 0,098$) pada pasien skizofrenia dan kontrol tidak berbeda bermakna.

Tabel 1. Distribusi frekuensi genotipe dan alel dari polimorfisme 26/C/T gen reseptor 5-HT₆ pada pasien skizofrenia (n=51) dan kontrol (n=52)

Kelompok	Genotipe (%)			p	Alel (%)		p
	CC	CT	TT		C	T	
Skizofrenia (n=51)	42 (82,35)	9 (17,65)	0 (0)	0,072 ^a	93 (91,18)	9 (8,82)	0,098 ^a
Kontrol (n=52)	34 (65,38)	18 (34,62)	0 (0)		86 (82,69)	18 (17,31)	

^a Dibandingkan dengan kelompok kontrol

Pasien skizofrenia dibedakan dan dianalisis lebih lanjut berdasarkan gejala positif dan gejala negatif serta jenis kelamin. Distribusi frekuensi genotipe dan alel gen reseptor 5-HT₆ pada kelompok pasien skizofrenia gejala positif dan gejala negatif serta kelompok pria dan wanita dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Distribusi frekuensi genotipe dan alel gen reseptor 5-HT₆ kontrol (n=52) dan pasien skizofrenia (n=51) berdasarkan gejala positif-negatif dan jenis kelamin.

Kelompok	Genotipe (%)			p	Alel (%)		p
	CC	CT	TT		C	T	
Berdasarkan gejala positif-negatif							
• Gejala positif (n=27)	22 (75,86)	5 (24,14)	0 (0)	p=1,000 ^a p=0,193 ^b	49 (90,40)	5 (9,26)	p=1,000 ^a p=0,236 ^b
• Gejala negatif (n=24)	20 (82,33)	4 (17,67)	0 (0)	p=1,000 ^a p=0,173 ^b	44 (91,67)	4 (8,33)	p=1,000 ^a p=0,214 ^b
• Kontrol (n=52)	34 (65,04)	18 (35,86)	0 (0)		86 (82,69)	18 (17,31)	

^a Dibandingkan antara kedua gejala pada pasien

^b Dibandingkan dengan kontrol secara umum

Perbandingan antara pasien skizofrenia gejala positif dengan gejala negatif didapati bahwa pada kedua kelompok, genotipe 267C/C lebih banyak dari genotipe 267C/T. Distribusi frekuensi genotipe ($\chi^2 = 3,833$; d.f. = 1; p = 1,000) dan alel ($\chi^2 = 3,255$; d.f. = 1; p = 1,000) pada pasien skizofrenia gejala positif dan gejala negatif tidak berbeda bermakna.

Pasien skizofrenia gejala positif dan negatif, masing-masing dibandingkan dengan kontrol secara umum. Distribusi frekuensi genotipe ($\chi^2 = 2,231$; d.f. = 1; p = 0,193) dan alel ($\chi^2 = 1,851$; d.f. = 1; p = 0,236) pada pasien skizofrenia gejala positif dan kontrol tidak berbeda bermakna. Pada perbandingan pasien skizofrenia gejala negatif dan kontrol, juga didapati distribusi frekuensi genotipe ($\chi^2 = 2,572$; d.f. = 1; p = 0,173) dan alelnya ($\chi^2 = 2,137$; d.f. = 1; p = 0,214) tidak berbeda bermakna.

Perbandingan genotipe gen reseptor 5-HT₆ pada pria dan wanita memperlihatkan hasil yang secara umum dapat dinyatakan bahwa perbedaan jenis kelamin tidak mempengaruhi distribusi frekuensi genotipe dan alel gen reseptor 5-HT₆. Jenis kelamin mempengaruhi skizofrenia pada onset penyakitnya, di mana onset skizofrenia pria cenderung lebih awal dibanding wanita¹. Alasan terhadap perbedaan mulai timbulnya gejala ini belum jelas. Faktor sosiokultural dianggap ikut berpengaruh terhadap perbedaannya¹⁵.

Dalam penelitian ini, dari 103 sampel, tidak didapati genotipe T/T. Pada penelitian yang sama dengan jumlah sampel lebih dari 300 di Cina didapatkan genotipe T/T 5,7%¹³. Penelitian selanjutnya masih di Cina didapati genotipe T/T 5,8%¹¹ dan di Jepang 11,33%¹⁴. Frekuensi genotipe pada penelitian tersebut sesuai dengan pengertian polimorfisme yaitu satu variasi genotipe ditemukan 1% atau lebih pada suatu populasi¹⁶. Tidak dijumpainya genotipe T/T pada penelitian ini dapat disebabkan distribusi genotipe T/T pada populasi Jawa lebih kecil dibanding pada populasi Cina dan Jepang. Hal ini juga dapat merupakan hasil negatif palsu yang disebabkan jumlah sampel yang masih sedikit.

Pada penelitian ini, adanya hubungan polimorfisme gen reseptor 5-HT₆ dengan skizofrenia seperti pada penelitian Tsai dkk, tidak berhasil direplikasi. Hasil negatif ini sama dengan penelitian Shinkai dkk di Jepang dan Chiu dkk.. Ada beberapa hal yang mungkin menyebabkan hasil yang negatif ini. Pertama, jumlah sampel yang digunakan dalam penelitian ini masih belum ideal untuk sebuah penelitian genetika populasi. Edwards dkk menjelaskan bahwa jumlah kasus dan kontrol yang dibutuhkan dalam sebuah penelitian genetika dengan memperhitungkan adanya *phenotype error*, masing-masing 500 sampel ($p=0,05$) dan 1000 sampel ($p=0,01$).¹⁷ Pada penelitian Tsai yang mendapatkan hubungan yang positif antara gen reseptor 5-HT₆ dengan kejadian skizofrenia, menggunakan sample untuk pasien skizofrenia 186 orang dan kontrol 163 orang. Sedangkan dalam penelitian ini hanya digunakan 51 sampel pasien skizofrenia dan 52 sampel kontrol.

Ke dua, hubungan positif pada penelitian Tsai memperlihatkan *odds ratio* (1,84) yang kecil. Hal ini bermakna bahwa variasi genetik gen reseptor 5-HT₆ memiliki pengaruh yang terbatas terhadap kejadian skizofrenia. Hubungan antara suatu polimorfisme dengan penyakit tertentu dapat berupa hubungan yang positif palsu disebabkan peluang acak pada pengambilan sampel. Untuk mengatasi peluang acak ini, penggunaan nilai p yang tinggi menjadi satu alternatif. Hubungan yang positif palsu juga bisa disebabkan adanya bias sistematis biologis. Hal ini bisa disebabkan karena adanya percampuran populasi asli dengan populasi lain dan juga dapat disebabkan pemilihan kontrol yang kurang selektif.¹⁸

Ke tiga, varian 267C/T gen reseptor 5-HT₆ merupakan satu bentuk mutasi tersembunyi yang tidak menyebabkan perubahan urutan asam amino.¹² Varian tersebut dapat menyebabkan perbedaan struktur dan stabilitas mRNA

misalkan variasi pada proses *splicing*. Perbedaan ini diduga dapat menimbulkan perbedaan ekspresi reseptor 5-HT₆.

Ke empat, terdapat varian lain dari gen reseptor 5-HT₆, yang ternyata berpengaruh terhadap kejadian skizofrenia. Ohmori dkk pada tahun 2001 berhasil mengidentifikasi adanya polimorfisme tambahan berupa pengulangan trinukleotida (GCC)_{2/3} pada gen reseptor 5-HT₆ manusia pada subyek populasi orang Jepang. Dalam penelitiannya tersebut tidak didapati hubungan positif antara genotipe (GCC)_{2/3} dengan insiden skizofrenia.⁵ Masih dimungkinkan adanya varian lain dari gen reseptor 5-HT₆ yang turut berperan dalam mempengaruhi kejadian skizofrenia.

Ke lima, skizofrenia merupakan gangguan yang disebabkan oleh banyak gen predisposisi. Gen-gen memengaruhi transmisi saraf, plastisitas dan sinaptogenesis disusun saraf pusat secara mandiri atau berkombinasi. Sebagai contoh, gen G72 berkombinasi dengan gen *D-amino acid oxydase* (DAAO) dalam mempengaruhi kejadian skizofrenia. Kombinasi yang terjadi berupa aktivasi protein DAAO oleh protein G72.¹⁹ Dan pada penelitian ini diduga gen reseptor 5-HT₆ merupakan salah satu gen yang berpengaruh terhadap kejadian skizofrenia apabila terdapat atau berkombinasi dengan gen pendukung lainnya.

Ke enam, efek genotipe 5-HT₆ terhadap kejadian skizofrenia tidak sama pada kelompok skizofrenia yang berbeda. Pasien skizofrenia dalam penelitian Tsai merupakan pasien dengan kasus baru, sedangkan dalam penelitian ini tidak dibedakan antara pasien dengan kasus baru dan kasus lama. Perbedaan ini dapat berimplikasi pada keakuratan dalam menentukan diagnosis pasien, terutama yang berhubungan dengan penentuan gejala positif-negatif. Dalam penelitian ini digunakan Wawancara Klinis Terstruktur untuk Skala Sindrom Positif dan Negatif, sebagai antisipasi.

Kesimpulan dan Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat disimpulkan sebagai berikut :

- 1) Penelitian ini memperlihatkan tidak adanya hubungan antara polimorfisme 267C/T gen reseptor 5-HT₆ dengan kejadian skizofrenia ($p=0,072$).
- 2) Polimorfisme 267C/T juga tidak berhubungan dengan gejala positif dan gejala negatif yang muncul pada pasien skizofrenia dan tidak berhubungan dengan jenis kelamin pasien skizofrenia ($p>0,05$).

Berdasarkan hasil penelitian ini penulis menyarankan hal-hal sebagai berikut: 1) Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan memperbanyak jumlah sampel. 2) Perlu dikaji interaksi polimorfisme 267C/T gen reseptor 5-HT₆ dengan gen-gen lain yang diduga bersinergi dalam patogenesis skizofrenia. 3) Perlu dikaji hubungan polimorfisme 267C/T gen reseptor 5-HT₆ dan respon pengobatan dengan antagonis serotonin, sehingga dapat dianalisis lebih jauh pengaruh serotonin yang berikatan dengan reseptor 5-HT₆, terhadap patogenesis skizofrenia.

Ucapan Terima kasih

Kami mengucapkan terima kasih kepada Ardyan, Arina, Freddy, Renata dan staf Laboratorium Biologi Molekuler FK-UGM, Bapak Slamet dan perawat lainnya di Bagian Ilmu Kedokteran Jiwa, RSUP dr. Sardjito Yogyakarta atas bantuannya dalam pelaksanaan penelitian ini. Terima kasih juga kami sampaikan kepada Prof. dr. Soesanto Tjokrosonto, M.Comm.H., M.Sc., Ph.D, Sp.Par.K., Dra. Sunarti, M.Kes dan dr. Cecep Sugeng, Sp.KJ yang telah memberi masukan dalam analisa hasil dan penulisan.

Daftar Pustaka

1. Karno, M., Norquist, G.S. 1995. *Schizophrenia : Epidemiology*. Dalam H.I. Kaplan, B.J. Sadock : *Comprehensive Textbook of Psychiatry/VI, Volume I, Sixth Edition*, pp. 902-910. William & Wilkins. Baltimore USA.
2. Setiawan, G.P. 2001. Presentasi dalam Konferensi Nasional Kesehatan Jiwa. http://www.litbang.depkes.go.id/Publikasi_BPPK/Maskes_BPPK/Triwulan2/gangguan%20jiwa.htm - 10k
3. Africa, B., Schwartz, S.R. 1995. *Schizophrenic Disorders*. Review of General Psychiatry. 4th edition. Prentice-Hall International, Inc. 214-233.
4. Lipton, A.A., Cancro, R. 1995. *Schizophrenia : Clinical Features*. Dalam H.I. Kaplan, B.J. Sadock : *Comprehensive Textbook of Psychiatry/VI, Volume I, Sixth Edition*, pp.968-987. William & Wilkins. Baltimore USA.
5. Fanous, A.H., Kendler, K.S. 2005. Genetic heterogeneity, modifier genes, and quantitative phenotypes in psychiatric illness: searching for framework. *Molecular Psychiatry*; 10, 6-13.
6. Meltzer, H.Y., Fatemi, S.H. 1996. *The Role of Serotonin in Schizophrenia and the Mechanism of Action of Antipsychotic Drugs*. Dalam J.M. Kane,

- H.J. Möller dan F. Awouters : Serotonin in Antipsychotic Treatment, Mechanisms and Clinical Practice. Marcel Dekker, Inc, New York.
7. Miyamoto, S., Duncan, G.E., Marx, C.E., Lieberman, J.A. 2005. Treatments for schizophrenia : a critical review of pharmacology dan mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Molecular Psychiatry*. 10. p.79-104.
 8. Roth, B.L., Meltzer, H.Y. 2000. *The Role of Serotonin in Schizophrenia*. Neuropsychopharmacology. The Fifth Generation of Progress. <http://www.acnp.org/content-32.html>
 9. Azmitia, E.C., Whitaker-Azmitia, P.M. 2000. *Anatomy, Cell Biology and Maturation of the Serotonergic Sistem: Neurotropic Implications for The Actions of Psychotropic Drugs*. Psychopharmacology – The Fourth Generation of Progress. <http://www.acnp.org/content-32.html>
 10. Glennon, R.A., Dukat, M., Westkaemper, R.B. 2000. *Serotonin Receptor Subtypes and Ligands*. Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress. <http://www.acnp.org/content-32.html>
 11. Chiu, H.J., Wang, Y.C., Liou, J.H., Chao, C.H., Lee, H., Tsai, K.Y., Liu, W. C. 2001. Serotonin 6 Receptor Polymorphism in Schizophrenia : Frequency, Age at Onset and Cognitive Function. *Neuropsychobiology*, vol.43, 113-116.
 12. Kohen, R., Metcalf, M.A., Khan, N., Druck, T., Huebner, K., Lachowicz, J.E., Meltzer, H.Y., Sibley, D.R., Roth, B.L., Hamblin, M.W. 1996. Cloning, Characterization dan Chromosomal Localization of a Human 5-HT6 Serotonin Receptor. *Journal of Neurochemistry*; 66, p.47-56.
 13. Tsai, S.J., Chiu, H.J., Wang, Y.C., Hong, C.J. 1999. Association study of serotonin-6 receptor variant (C267T) with schizophrenia and aggressive behavior. *Neuroscience Letters* 271 (1999) 135-137.
 14. Shinkai, T., Ohmori, O., Kojima, H., Terao, T., Suzuki, T., Abe, K. 1999. Association Study of the 5-HT6 Receptor Gene in Schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*; 88, 120-122.
 15. Sadock, B.J., Sadock, V.A. 2003. *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry, Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry*, 9th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
 16. Lewis, R. 2005. *Human Genetics, Concepts and Application*. Mc Graw Hill, New York.

17. Edwards, B.J., Haynes, C., Levenstien, M.A., Finch, S.J., Gordon, D. 2005. Power and sample size in the presence of phenotype errors for case/control genetic association studies. *BMC Genetics* 2005; 6:18.
18. Page, G.P., George, V., Go, R.C., Page, P.Z., Allison, D.B. 2003. "are We There Yet?": Deciding When One Has Demonstrated Specific Genetic Causation in Complex Diseases and Quantitative Traits. *Am. J. Hum. Genet*; 73: 711-719.
19. Harrison. P.J., Weinberger, D.R. 2004. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology : on the matter of their convergence. *Molecular Psychiatry*; 10, 40-68.