



ASOSIASI POLIMORFISME GEN INTERFERON GAMMA+874 A/T TERHADAP PASIEN SKIZOFRENIA

ASSOCIATION OF INTERFERON GAMMA GENE POLYMORPHISM +874 A/T IN SCHIZOPHRENIC PATIENTS

Agnes Felicia Lubis¹, Eddy Mart Salim², Abdullah Sahab³, Zen Hafy⁴

¹ Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya dan DIV TLM, Fakultas Kesehatan, Universitas Katolik Musi Charitas Palembang

² Bagian Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

³ Bagian Psikiatri, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

⁴ Bagian Imunologi dan Sains Transfusi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
(agnesf2401@gmail.com/ 081373583157)

ABSTRAK

Pendahuluan : Skizofrenia adalah psikiater akut dan kronis dengan banyak faktor penentu lingkungan dan genetik. Beberapa laporan menunjukkan bahwa itu memainkan peran penting dalam regulasi sistem kekebalan dalam penyebab skizofrenia. Bukti yang dikumpulkan menunjukkan hubungan antara skizofrenia dan psikopatologi dan penurunan produksi sitokin. Polimorfisme gen Interferon gamma +874 A/T yang terletak pada pasang basa ke +874. Tujuan: Literature review ini bertujuan untuk mengidentifikasi polimorfisme gen Interferon Gamma +874 A/T pada pasien Skizofrenia.

Metode : Desain penelitian adalah literature review. Pencarian literature dilakukan dengan melakukan penelusuran jurnal internasional dan nasional. Hasil pencarian artikel pada database ditemukan sebanyak 32 artikel. Jumlah artikel yang sesuai kriteria inklusi adalah sebanyak 28 artikel.

Hasil : literatur review didapatkan 5 jurnal yang membahas polimorfisme gen Interferon Gamma +874 A/T pada pasien skizofrenia. 5 jurnal tersebut merupakan penelitian studi kasus.

Kesimpulan : Dari artikel yang telah dibahas, dapat disimpulkan bahwa 874+ polimorfisme intron pertama gen interferon gamma berhubungan dengan produksi senyawa ini. Kehadiran genotipe AA dikaitkan dengan penurunan produksi sitokin, dan genotipe AT dikaitkan dengan produksi selulosa sedang dan TT serta produksi sel yang tinggi.

Kata kunci : skizofrenia, polimorfisme, gen interferon gamma, sitokin, genetika



ABSTRACT

Introduction : Schizophrenia is an acute and chronic psychiatrist with many environmental and genetic determinants. Some reports suggest that it plays an important role in the regulation of the immune system in the cause of schizophrenia. The evidence collected shows a link between schizophrenia and psychopathology and decreased cytokine production. Interferon gamma +874 A/T gene polymorphism located at base tide to +874. Purpose: This literature review aims to identify polymorphism of the Interferon Gamma +874 A/T gene in Schizophrenia patients.

Method : Design research is literature review. Literature searches are conducted by conducting international and national journal searches. The search results of the articles on the database were found as many as 32 articles. The number of articles that fit the inclusion criteria is as many as 28 articles.

Results : The results of the literature review obtained 5 journals that discuss polymorphism gene Interferon Gamma +874 A/T in pasesin schizophrenia. The 5 journals are case study research. Result: From the articles that have been discussed, it can be concluded that the first 874+ polymorphisms of the interferon gamma gene are associated with the production of this compound.

Conclusion : The presence of the AA genotype is associated with a decrease in cytokine production, and the AT genotype is associated with moderate cellulose production and high TT as well as cell production.

Keywords : schizophrenia, polymorphism, gamma interferon gene, cytokine, genetics

PENDAHULUAN

Skizofrenia adalah gangguan kejiwaan parah kronis dengan berbagai faktor penentu lingkungan dan genetik. Gangguan kejiwaan yang disebabkan karena Skizofrenia mempengaruhi 7 hingga 8 orang per 1000 dari jumlah populasi umum. Prevalensi gangguan mental emosional yang ditunjukkan dengan tanda-tanda tekanan mental serta kecemasan terjadi pada umur 15 tahun ke atas dengan persentase menggapai 9,8% dari jumlah penduduk Indonesia, dan bertambah dari tahun 2013 yang hanya sebesar 6%. Sebaliknya prevalensi dengan gangguan jiwa berat, seperti skizofrenia mencapai 7,0 per 1.000 penduduk yang bertambah dari tahun 2013 sebesar 1,7 per 1.000 penduuduk. Angka persentase pada jenis kelamin laki- laki 1,4% lebih besar



dibanding perempuan¹. Skizofrenia terjadi pada masa remaja dan dewasa muda (15-35 tahun)². dan ini terjadi karena disebabkan faktor lingkungan dan genetik³. Salah satu Riset asosiasi genetik membagikan fakta buat alterasi terpaut penyakit pada gen sistem imunitas bawaan serta adaptif⁴.

Sitokin sangat erat kaitannya dengan neurotransmitter pusat serta regulasi dipengaruhi oleh tekanan pikiran⁵ banyak riset telah menyelidiki fungsi dari sitokin terhadap kendala kejiwaan utama semacam depresi⁶ skizofrenia⁷ serta kendala bipolar⁶

Polimorfisme gen sitokin bisa mengakibatkan produksi sitokin yg tinggi atau rendah, kesamaan buat membuat jumlah eksklusif sitokin bisa ditentukan sang polimorfisme pada pada gen penyandi. Hal ini, dalam gilirannya, bisa berkontribusi dalam kerentanan, keparahan, dan output klinis menurut aneka macam penyakit yg dipengaruhi⁸.

Interferon merupakan sitokin pleiotropik yg mempunyai sifat antivirus, antiproliferatif & kegiatan imunomodulator. Interferon meliputi sekelompok protein menggunakan spektrum impak yang luas, aktivitas antivirus hanyalah keliru satu menurut poly fungsi IFN. Hingga tahun 1980, sebagian percobaan menggunakan IFN sudah banyak diteliti. Interferon diklasifikasikan menurut tipe sel asalnya, properti kimiawinya & sifat antigennya. Tiga jenis IFN yang dikenal merupakan leukocyte (alpha), fibroblast (beta) & immune (gamma). IFN- γ , yang ditemukan sang Wheelock dalam tahun 1965⁸.

Berbeda menggunakan IFN tipe I, IFN- γ bersifat *acidlabile*. Induksinya terjadi selama reaksi imun dalam mitogen atau antigen yang merangsang sel T atau sel natural killer (NK). Yang sangat penting karena pengaruh imunomodulator dari IFN- γ , yang merupakan satu dasar beberapa penginduksi fisiologis histocompatibility kelas II



antigen⁹.

Diketahui juga bahwa IFN- γ telah menurunkan kadar serum pada pasien skizofrenia⁸. Sedikit yang diketahui, tentang hubungan sebab akibat antara penurunan produksi dan skizofrenia⁵.

METODE

Jenis telaah yang digunakan dalam artikel ini berbentuk literatur review terhadap 43 Literatur dari berbagai jurnal maupun textbook, dengan kriteria artikel yang ditinjau dalam kurun waktu 10 tahun terakhir. Pengumpulan artikel dilakukan pada bulan November 2020 - Februari 2021.

HASIL

Kami mendapatkan 30 referensi yang berasal dari jurnal, *textbook*, situs WHO, situs FDA maupun situs pemerintah yang terkait tentang polimorfisme gen Interferon gamma +874 A/T pada pasien skizofrenia.

Tabel 1 Daftar referensi (literatur) yang didapatkan

TOPIK	JUMLAH REFRENSI	NOMOR REFENSI
SKIZOFRENIA	6	8-13
MIKROGLIA	6	14-19
SITOKIN	6	20-25
INTERFERON GAMMA	4	26-29
POLIMORFISM GEN E INTERFERON GAMMA +874 A/T	4	10, 30-32



Skizofrenia

Skizofrenia adalah penyakit mental yang serius⁹ Sekitar 1% dari populasi dunia menderita skizofrenia Ini adalah penyakit mental kronis dan parah⁸. Penderita skizofrenia ditandai dengan penyakit Memiliki fungsi kognitif, emosional dan sosial yang mendalam. sudah Konfirmasi bahwa disfungsi kekebalan dapat disebabkan oleh Penyebab multifaktorial skizofrenia¹⁰ Berbagai macam gejala, seperti gejala positif yang dianggap delusi Halusinasi dan gejala negatif dianggap apatis, Kesenangan rendah, penarikan sosial dan domain kognitif¹¹. bidang Perilaku ini cenderung berbeda dalam perwujudan dasarnya Ras, budaya atau kemungkinan kondisi lingkungan Mempengaruhi pengobatan dan prognosis¹¹. Fakta-fakta ini Jadikan skizofrenia sebagai penyakit kompleks yang melibatkan Banyak gen memiliki efek dan faktor risiko ringan hingga sedang Non-keturunan, seperti serangan lingkungan dan psikologis ubah otak, kimia⁹.

Banyak faktor lingkungan yang terlibat Peningkatan risiko skizofrenia, seperti infeksi ibu, Komplikasi kebidanan, hipoksia neonatal dan kerusakan otak⁸. Selain itu, kejadian skizofrenia semakin meningkat Berasal dari penyakit menular dan autoimun¹². Faktor risiko lingkungan Ini merekrut sitokin ke otak untuk menengahi proses inflamasi¹³. Oleh karena itu, sitokin merupakan pengatur utama respon imun. Peradangan dan perkembangan otak adalah jalur yang umum Digunakan untuk faktor genetik dan lingkungan pada skizofrenia⁸.



Mikroglia

Mikroglia adalah sel glial dalam sistem saraf dan dapat diaktifkan oleh berbagai neuropeptida dan neurotransmitter. Sel glial diaktifkan melalui mekanisme transduksi sinyal yang mirip dengan makrofag, terutama melibatkan faktor transkripsi NF- κ B¹⁴. Sel glial dapat membalikkan proses kekebalan perifer otak. Sel pembawa oksigen (APC) ini mewakili garis keturunan mononuklear dari fagosit sistem saraf pusat¹⁵. "Hipotesis skizofrenia mikroglial" menyatakan bahwa pelepasan sitokin inflamasi, kuinolin, oksida nitrat (NO) dan spesies oksigen reaktif (ROS) oleh sel mikroglial yang diaktifkan mengurangi regenerasi saraf, kelainan materi putih, dan pembentukan sel neuropatik¹⁶.

Pada Studi post-mortem terbaru dan positron emission tomography (PET) mendukung temuan ini dan menunjukkan aktivasi mikroglia pada fase akut psikosis dini^{17,18}. Sebaliknya, studi PET skizofrenia dengan penyakit kronis tidak menunjukkan perubahan mikroglia¹⁹. Jadi, seperti yang ditunjukkan pada hasil di atas, studi darah tepi ini menunjukkan bahwa perubahan kekebalan yang berbeda terjadi dengan berbagai tahapan penyakit¹⁸.

Sitokin

Sitokin adalah protein kecil yang disekresikan oleh sel yang memiliki efek khusus pada interaksi dan komunikasi sel-sel¹⁹. Sitokin mengatur sekresi protein atau glikoprotein. Mereka berfungsi sebagai ikatan kimia antar sel dan terlibat dalam banyak proses fisiologis di dalam tubuh²⁰. Nama yang umum; Nama lain termasuk limfosit



(sitokin yang diproduksi oleh limfosit), monokin (sitokin yang diproduksi oleh monokin), kemokin (sitokin yang dihasilkan oleh aktivitas kimiawi), dan interleukin (diproduksi oleh sel darah putih). Sitokin).

Bertindak pada sel darah putih lainnya. Sitokin dapat bekerja pada sel sekretori (oksitosin), sel yang berdekatan (efek parasalin), atau dalam beberapa kasus sel yang jauh (fungsi endokrin).

Sitokin yang disintesis oleh kelompok sel yang berbeda, adalah penghasil utama sel T-helper (Th) dan makrofag. Sitokin dapat diproduksi di jaringan saraf tepi selama proses fisiologis dan patologis. Sitokin adalah pengatur penting dari respons imun / inflamasi dan perkembangan otak yang tampaknya merupakan jalur umum untuk komponen genetik dan lingkungan dari skizofrenia, dan sitokin mengatur respons imun terhadap cedera dan infeksi²¹. Sitokin bekerja seperti sinyal sel tunggal. Selain mengikat sel kekebalan, mereka terlibat dalam pengiriman sinyal ke otak untuk menginduksi perubahan neurokimia, neuroendokrin, neurologis, dan perilaku. Sitokin dapat memiliki pengaruh yang kuat pada transmisi saraf dopamin, norepinefrin, dan serotonin²². Patogenesis neurotransmitter dapat menyebabkan skizofrenia dengan mengubah homeostasis respons Th1/Th2. Kadar beberapa sitokin meningkat pada pasien dengan skizofrenia, serum, dan cairan serebrospinal (CSF)^{23,24}. Namun, diketahui bahwa respon imun individu terhadap sistem sitokin bergantung pada susunan genetik dan jenis imunitas²⁵.



Interferon Gamma

Interferon adalah makrofag sel pengaktif sitokin penting dan terlibat dalam fungsi kekebalan non-spesifik yang penting²⁶. Interferon adalah jenis IFN terbesar kedua yang ditemukan oleh *Willcock* pada tahun 1965. Juga, tidak seperti IFN tipe 1, IFN bersifat asam. Induksi terjadi selama respons imun terhadap limfosit T atau antigen yang merangsang pembunuhan alami (NK). Menariknya, salah satu dari sedikit induksi fisiologis antigen kelas II adaptasi jaringan adalah efek imunomodulator dari IFN²⁷. Baru-baru ini, peran interferon gamma (IFN-) dalam onset skizofrenia telah diteliti. Penelitian ini menunjukkan bahwa pasien dengan skizofrenia mengalami defisiensi berulang dalam regulasi IFN, dan pentingnya IFN dalam hal fungsi kekebalan berasal dari kemampuannya untuk menghambat replikasi virus secara langsung²⁸. Selain itu, IFN memainkan peran penting dalam efek imunomodulator dan imunomodulatornya. IFN yang diproduksi oleh kelompok Th1 dari limfosit pembantu T, limfosit T sitotoksik, dan sel pembunuh alami adalah molekul kompleks kelas I, I, II, berkat kemampuan adaptasi jaringan sel reseptor oksigen dan molekul potensial yang umum. Merangsang ekspresi²⁹. IFN yang semakin diam membedakan sel T helper yang naif dari sel Th1, mengaktifkan leukosit polimorfik dan sel sitotoksik, dan meningkatkan sitotoksitas NK. Selain itu, IFN meningkatkan kinerja mikroba. Makrofag melalui fagositosis dan pembentukan oksida nitrat (NO) dan spesies oksigen reaktif (ROI)²⁹.



Polimorfisme Gen Interferon Gamma +874 A/T

Tabel 2 Daftar artikel yang ditelaah

NO	Nama Penulis Tahun dan Penerbit	Negara	Tujuan	Desain	Sampel	Prosedur	Hasil
1	Monica Paul-Samojedny <u>Journal of Molecular Neuroscience</u> , 2011	Polandia	Mengidentifikasi apakah polimorfisme IFN- γ gen merupakan faktor risiko perkembangan skizofrenia paranoid.	Studi kasus kontrol	n=179 Pasien Skizofrenia paranoid dan n=196 Individu sehat	Pasi en skizofrenia paranoid Diwawancara terstruktur dari skala gejala a posisi dan f nega tif (PANSS SCORE). Individu sehat merupakan relawan dono r darah di Departemen Donor Darah dari Medical University of Silesia.	IFN- γ gen ditemukan terkait dengan skizofrenia paranoid pada pria, tetapi tidak pada wanita. Adanya alel A pada posisi +874 di IFN- γ Gen berkorelasi dengan risiko 1,66 kali lipat lebih tinggi dari Perkembangan Skizofrenia Paranoid pada laki-laki.
2	Dor Mohammad	Iran	Mengevaluasi	Studi	94	94 pasien	Genotipe TT



	Kordi- Tamandani, et.al.		hubungan antara polimorfisme	kasus kontrol dan	Pasien skizofrenia yang	skizofrenia yang baru didiagnosis dan tidak dioba ti	dan IFN- γ Tidak Signifikan Pada
	Jurnal Penelitian Sel dan Molekuler (2014)		gen + 874 T / A pada pasien dengan skizofrenia	eksperim Ental	Baru Didiagn osis dan Tidak Diobati Dan Kelomp Ok Kontrol Terdiri dari 98 Subjek	(usia rata- rata: 47,53 $\pm$ 10.801) dan (rata- rata usia onset: 20.79 $\pm$ 8.729) yang dirawat di Rumah Sakit Azadi dan EmamHoss ein selama 2010 dan 2011 di Teheran, Iran. Kelompok kontrol terdiri dari 98 subjek yang terlepas dari tanda- tanda gangguan neuropsikiat ri	gangguan skizofrenia (OR = 4, 95% CI, 0.17-261.5). Juga, untuk AT dan gabungan genotipe AT + TT dari IFN-telah terdeteksi risiko penyakit yang besar (OR = 1,25. 95% CI, 0,20-8,75; atau = 1,28, 95% CI, 0,21-8,95).
3	Achraf jemli, et.al. A Journal of Molecular and	Tunisia	Mengidentifik Asi apakah polimorfisme Dari IFN- γ Gen	Studi kasus kontrol	n = 218 Pasien skizofrenia n = 162	Pasien skizofrenia ini dirawat di departemen	Gene Polimorfisme IFN- γ + 874A / T berhubungan



	Cellular Immunology, 2017		merupakan faktor risiko perkembangan skizofrenia.		keluarga pasien	psikiatri Rumah Sakit Universitas Fattouma Bourguiba di Monastir (Tunisia) yang	dengan sub tipe skizofrenia paranoid pada laki-laki. Kehadiran alel resesif
						berjumlah 53 perempuan dan 165 laki-laki dan untuk kontrolnya adalah donor darah tanpa riwayat pribadi atau keluarga dari gangguan kejiwaan yang berjumlah 33 perempuan dan 129 laki-laki.	(T) berkorelasi dengan risiko skizofrenia paranoid 2,18 kali lebih tinggi.
4	Roslinda Damanik, et.al Journal of Medical Sciences, 2020	Indonesia	Mengetahui hubungan antara polimorfisme gen IFN- γ +874 A/T dan skizofrenia pada penderita skizofrenia suku Batak	Studi kasus kontrol	n = 124 Pasien skizofrenia, n = 124 kelompok kontrol.	Kelompok kasus adalah subjek berumur 20-60 tahun, dirawat inap di RSJ Prof. M. Ildrem	Frekuensi genotip AA pada kelompok pasien adalah 31,5%, pada kelompok kontrol adalah 46%. OR ditemukan



						Medan, Indonesia. Kelompok kontrol adalah pendonor di Unit transfusi	2,83 (95% CI 1,36-5,86, p=0,005). Frekuensi genotype AT dari gen IFN- γ +874 A/T lebih tinggi
						darah Rumah Sakit Umum Pirngadi, Medan, Indonesia	pada kelompok kasus dibanding kontrol, alel T terlihat lebih tinggi pada pasien dibandingkan dengan kelompok kontrol (46.0% vs 33.5%, p=0.006, OR=0.59 95% CI 0.41-0.85, p=0.006).
5	Lekshmy Srinivas , et.al Journal of neuroinflamatio n, 2016	India	Menghubungka n antara gen sitokin pro-inflamasi IL6 dan IFNG dalam perkembangan skizofrenia	Studi kasus kontrol	n = 248 Pasien skizofrenia n= 244 Kontrol	248 pasien skizofrenia (98 laki-laki dan 146 perempuan) dengan kelompok usia rata-rata 33+/-11 tahun dan 244 kontrol (83 laki-laki dan 161 perempuan) dengan kelompok usia rata-rata	Polimorfisme gen sitokin pro-inflamasi pada IL1A rs1800587, IL6 rs1800796, TNFA rs361525, dan IFNG rs2069718 dikaitkan dengan skizofrenia. Studi ini juga memberikan bukti



						LITERATURE STUDY	33 tahun - 7 tahun Yang termasuk dalam populasi berbahasa Melayu	signifikan untuk interaksi epistatik yang kuat di antara gen sitokin pro-inflamasi IL6 dan IFNG dalam
							yang cocok secara etnis di Kerala, India Selatan.	perkembangan skizofrenia.

DISKUSI

Studi Literatur review dari 5 artikel yang membahas tentang polimorfisme gen interferon gamma +874 A/T pada pasien skizofrenia. Pada studi yang dilakukan oleh Roslinda Damanik, *et.al*, 2020²⁹. Menemukan kekambuhan genotipe AA adalah 31,5%, 43,5% AT, dan 25% TT pada kelompok kebugaran. Genotipe kelompok kontrol adalah AA 46%, AT 41,1%, dan TT 12,9%. Sebagai hasil dari analisis regresi logistik, nilai p genotipe (1) adalah 0,005. Jadi, ada hubungan antara genotipe 1 (AA versus TT) dan kejadian skizofrenia. Atau = 2.83, IC 1.36-5.86. Ini berarti bahwa orang dengan genotipe AA 2,83 kali lebih mungkin mengembangkan skizofrenia dibandingkan dengan genotipe TT. Nilai p untuk genotipe (2) adalah 0,097. Artinya tidak ada hubungan yang signifikan secara statistik antara genotipe 2 (AT versus TT) dan kejadian skizofrenia.

Pada studi yang dilakukan oleh oleh Samojedny *et al*, 2011³⁰. Hal ini sesuai dengan penelitian pada kelompok dengan angka genotipe AA sebesar 23,46%, AT 55,31%, dan TT 21,23%. Proporsi genotipe AA pada kelompok kontrol adalah 5,10%, AT = 79,08%, dan TT 15,82%. Penelitian ini menemukan hubungan antara polimorfisme gen IFN + 874A / T dengan kejadian skizofrenia. Pada genotipe lain, genotipe AA ditemukan



meningkatkan prevalensi skizofrenia sebesar 5,88 kali (95% CI 2,84-12,17, $p < 0,05$) dibandingkan dengan genotipe AT / TT.

Penelitian ini dilakukan oleh Tamandani *et al*, 2014³¹. Mereka menemukan AA 3,22, AT 93,55, TT 3,22 pada kelompok pasien. Genotipe AA adalah 8% pada kelompok kontrol dan 2% pada TT 90%. Dalam studi ini, tidak ditemukan hubungan antara polimorfisme gen IFN (A / T +874) dan terjadinya skizofrenia pada populasi Iran.

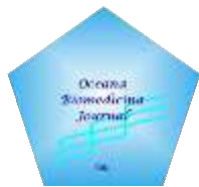
Studi yang dilakukan oleh Jemli *et al*, 2016³². Ini berbeda dengan penelitian orang yang menemukan bahwa kelompok pasien memiliki genotipe AA 50%, 38,5% AT, dan 11,5% TT. Pada kelompok kontrol, genotipe AA adalah 56,8%, AT 38,3%, dan TT 4,9%. Studi ini menemukan hubungan antara polimorfisme gen IFN (874A / T +) dan skizofrenia pada populasi Tunisia, dan genotipe TT meningkatkan kejadian skizofrenia sebesar 2,64 kali.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Srinivas L, *et.al*, 2016¹⁰. Mereka menyimpulkan IFNG 874 A/T ditemukan terkait dengan skizofrenia dalam populasi kami pada tingkat genotipe dengan peningkatan frekuensi genotipe AA pada pasien skizofrenia ($P = 0,40$). Pada kelompok pasien nilai menggunakan analisis subkelompok berdasarkan jenis kelamin, kami mengamati hubungan yang sangat kuat dengan IFNG +874 A/T ($P < 0,001$) dengan AA sebagai genotipe risiko untuk wanita.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Interferon dikodekan oleh gen yang terletak pada kromosom 12 (12q15). Transfer SNP berulang dari A ke T bukannya 874+ dikaitkan dengan peningkatan level IFN- γ mRNA dan sitokin serum. Polimorfisme pada +874 dari gen Interferon gamma dikaitkan



dengan produksi sitokin ini. Beberapa bukti menunjukkan bahwa polimorfisme +874 pada intron pertama dari gen Interferon gamma dikaitkan dengan produksi senyawa ini. Adanya genotipe AA dikaitkan dengan produksi sitokin rendah, genotipe AT dengan produksi sitokin tingkat sedang dan TT dengan produksi sitokin tinggi.

Saran

Penentuan kerentanan gen yang terkait dengan skizofrenia belum dapat dikonfirmasi karena hasil yang berbeda dari penelitian lain. Yang terpenting, genotipe harus berinteraksi untuk menghasilkan fenotipe visual yang mencakup lingkungan. Bagi penulis selanjutnya, penelitian ini dapat menjadi patokan untuk sampel yang lebih homogen di lapangan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami mengucapkan terima kasih kepada seluruh Civitas Akademik Program Studi Magister Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya dan seluruh Civitas Program Studi D.IV Teknologi Laboratorium Medik Fakultas Kesehatan Universitas Katolik Misi Charitas Palembang atas segala bantuannya dan dukungannya. Kami berharap memberikan informasi yang berguna di kemudian hari.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kemenkes RI. Riset kesehatan dasar. Jakarta : Kementrian Kesehatan Republik Indonesia;2018.
2. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *The Lancet*. 2016;388(10039):86-97.doi:10.1016/s0140-6736(15)01121-6
3. Kirkpatrick BW, Morris CA. 2015. A major gene for bovine ovulation rate. *PLoS One*2015;10; e0129025:1-13.



4. Khandaker, M. M., Boyce, A. N., Osman, N. Dan Hossain, ABM. S.: Physiochemical and Phytochemical Properties of Wax Apple (*Syzygium samarangense* [Blume] Merrill & L. M. Perry var. Jambu Madu) As Affected by Growth Regulator Application. *The Scientific World Journal* 2012, 20, 11-12.
5. Kronfol Z, Remick DG. Sitokin dan otak: implikasi untuk psikiatri klinis. *Am J Psikiatri*. 2000; 157 (5): 683 - 94.
6. Maes M, Stevens WJ, Declerck LS, et al. Significantly increased expression of T-cell activation markers (interleukin-2 and HLA-DR) in depression: Further evidence for an inflammatory process during that illness. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 1993;17(2):241-255. doi:10.1016/0278-5846(93)90045-t
7. Fineberg AM, Ellman LM. Inflammatory Cytokines and Neurological and Neurocognitive Alterations in the Course of Schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 2013;73(10):951-966. doi:10.1016/j.biopsych.2013.01.001.
8. Kim H-J, Eom C-Y, Kwon J, et al. Roles of interferon-gamma and its target genes in schizophrenia: Proteomics-based reverse genetics from mouse to human. *PROTEOMICS*. 2012;12(11):1815-1829. doi:10.1002/pmic.201100184.
9. Orgogozo V, Morizot B, Martin A. The differential view of genotype-phenotype relationships. *Front Genet*. 2015;6:179. <https://doi.org/10.3389/fgene.2015.00179>.
10. Srinivas L, Vellichirammal NN, Alex AM, Nair C, Nair IV, Banerjee M. Pro-inflammatory cytokines and their epistatic interactions in genetic susceptibility to schizophrenia. *Journal of Neuroinflammation*. 2016;13(1). doi:10.1186/s12974-016-0569-8.
11. Zhang, XY, Zhou, DF, Cao, LY, Zhang, PY dkk., Menurun produksi interleukin-2 (IL- 2), sel yang mensekresi IL-2 dan sel CD4 + pada pasien skizofrenia bebas pengobatan. *J.Psikiater. Res*. 2002, 36, 331–336.
12. Penner JD, Brown AS. Faktor infeksi dan nutrisi prenatal dan risiko Skizofrenia dewasa. *Ahli Rev Neurother*. 2007; 7 (7): 797 - 805.
13. Kinney DK, Hintz K, Shearer EM, et al. A unifying hypothesis of schizophrenia: abnormal immune system development may help explain roles of prenatal hazards, post-pubertal onset, stress, genes, climate, infections, and brain dysfunction. *Med Hypotheses*. 2011;74(3):555– 63.9.
14. Watanabe Y, Someya T, Nawa H. Cytokine hypothesis of schizophrenia pathogenesis: evidence from human studies and animal models. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2012;64(3):217–30.
15. Wang, H., Yang, H., Shivalila, C.S., Dawlaty, M.M., Cheng, A.W., Zhang, F., and Jaenisch, R. (2013). One-step generation of mice carrying mutations in multiple genes by CRISPR/Cas-mediated genome engineering. *Cell* 153,910–918.
16. Steiner, J., Bogerts, B., Sarnyai, Z., Walter, M., Gos, T., Bernstein, H.G., Myint, A.M., 2011a. Bridging the gap between the immune and glutamate hypotheses of schizophrenia and major depression: potential role of glial NMDA receptor modulators and impaired blood– brain barrier integrity. *World J Biol. Psychiatry*, in press.
17. Myint, A.M., 2012. Kynurenines: from the perspective of major psychiatric disorders. *FEBS J*. 279, 1375–1385.
18. Doorduyn, J., de Vries, E.F., Willemsen, A.T., de Groot, J.C., Dierckx, R.A., Klein, H.C., 2009. Neuroinflammation in schizophrenia-related psychosis: a PET study. *J. Nucl. Med*. 50,1801–1807.



19. Van Berckel, B.N., Bossong, M.G., Boellaard, R., Kloet, R., Schuitmaker, A., Caspers, E., Luurtsema, G., Windhorst, A.D., Cahn, W., Lammertsma, A.A., Kahn, R.S., 2008. Microglia activation in recent-onset schizophrenia: a quantitative (R)-[11C]PK11195 positron emission tomography study. *Biol. Psychiatry* 64, 820–822.
20. Takano, A., Arakawa, R., Ito, H., Tateno, A., Takahashi, H., Matsumoto, R., Okubo, Y., Suhara, T., 2010. Peripheral benzodiazepine receptors in patients with chronic schizophrenia: a PET study with [11C]DAA1106. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 13, 943–950.
21. Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation and pain. *Int anesthesiol clin.* 2007;45(2): 27-37.
22. Kontsek P, Kontsekova E. Forty years of interferon. *Acta virologica.* 1997; 41: 349-353.
23. Kronfol Z, Remick DG. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *AmJ Psychiatry.* 2000;157(5):683–94.
24. Müller N, Ackenheil M. Psychoneuroimmunology and the cytokine action in the CNS: implications for psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1998;22(1):1–33.
25. Zhang XY, Zhou DF, Zhang PY, et al. Elevated interleukin-2, interleukin-6 and interleukin-8 serum levels in neuroleptic-free schizophrenia: association with psychopathology. *Schizophr Res.* 2002;57(2):247–58.
26. Strous RD, Shoenfeld Y. Schizophrenia, autoimmunity and immune system dysregulation: a comprehensive model updated and revisited. *J Autoimmun.* 2006;27(2):71–80.
27. Boehm U, Klamp T, Groot M, Howard JC. Respons seluler terhadap interferon-gamma. *Annu Rev Immunol* 199; 15: 749–95.
28. Pravica V, Asderakis A, Perrey C, Hajeer A, Sinnott PJ, Hutchinson IV. In vitro produksi IFN-gamma berkorelasi dengan polimorfisme ulangan CA dalam gen IFN-gamma manusia. *Eur J Immunogenet* 199; 26: 1–3.
29. Damanik R, Effendy E, Husada MS. The Relation of Gene Polymorphism Interferon Gamma+874 A/T and Schizophrenia Occurred in Batak Ethnicity. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences.* 2020;8(A):70-75. doi:10.3889/oamjms.2020.3975.
30. Samojedny MP, Owezarek A, Suchanek R, Kowalezyk M, Danilow AF, Norkowska P et al. Association study of Interferon gamma (IFN-γ) ++874 T/A gene polymorphisms with paranoid schizophrenia. *J mol neurosci* 2011; 43: 309-315.
31. Tamandani DMK, Najafi M, Mojahed A, Shahraki A. Analysis of IFN-γ (++874 A/T) and IL-10 (-1082 G/A) genes polymorphisms with risk of schizophrenia. *Journal of cell and molecular research* 2014;6(2): 64-68.
32. Jemli A, Eshili A, Trifa F, Mechri A, Zaafrane F, Gaha L, et al. Association of the IFN-γ (++874 A/T) genetic polymorphism with paranoid schizophrenia in tunisian population. *15Immunological investigation* 2016;13.