

FAKTOR PRENATAL PADA SKIZOFRENIA

Antina Nevi Hidayati *

Nining Febriyana**

ABSTRAK

Skizofrenia adalah gangguan mental berat dan kronis dengan prognosis yang buruk, disertai masalah kesehatan, sosial, dan finansial sepanjang hidup. Hingga kini para peneliti masih berusaha memahami mekanisme etiologi yang mendasari gangguan ini. Teori neurodevelopmental muncul sebagai salah satu cara menjelaskan mekanisme etiologi skizofrenia. Dalam pandangan neurodevelopmental, faktor risiko genetik dan lingkungan pada skizofrenia, bekerja pada masa prenatal mempengaruhi perkembangan awal sistem syaraf pusat, dan memunculkan gejala di kemudian hari. Faktor lingkungan pada masa prenatal yang diketahui meningkatkan risiko skizofrenia antara lain diabetes pada ibu, gangguan pertumbuhan fetal, inkompatibilitas rhesus, preeklampsia, perdarahan perinatal, berbagai komplikasi persalinan yang menyebabkan hipoksia, infeksi, gangguan nutrisi, dan stress pada ibu. Menemukan bagaimana faktor-faktor prenatal tersebut bekerja, akan menjadi sumbangan yang bernilai untuk memahami skizofrenia, serta menemukan penanganan yang sesuai dan kemungkinan strategi pencegahan primer skizofrenia di masa depan.

Kata kunci : Skizofrenia, faktor prenatal, neurodevelopmental

ABSTRACT

Schizophrenia is a chronic severe mental disorder with poor prognosis, and lifelong health, social, and financial burden. To the recent time, scientists still try to understand the etiologic mechanism of the disorder. Neurodevelopmental theory emerged as a model to explain the etiologic mechanism of schizophrenia. In the view of neurodevelopmental model, genetic and environmental risk factor of schizophrenia operate in prenatal periode, interfere in early development process of the central nervous system and emerge symptoms later in life. Known environmental factors in prenatal periode that increase risk of schizophrenia are gestational diabetes, fetal growth retardation, rhesus incompatibility, preeclampsia, perinatal bleeding, some birth complication caused hipoxia, infections, nutritional disturbance, and maternal stress. Searching how prenatal factors work, would be a valuable contribution to understanding schizophrenia, and establishing a proper treatment, and posible prevention strategies in the future.

Key words : Schizophrenia, prenatal factor, neurodevelopmental

* Dokter Umum, PPDS I Ilmu Kedokteran Jiwa FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

** Psikiater, Staf Pengajar Ilmu Kedokteran Jiwa FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Kontak Email : antinanh@gmail.com

PENDAHULUAN

Skizofrenia adalah penyakit kronis dengan prognosis yang buruk (Castle, Morgan 2008), dengan remisi total hanya dialami oleh sekitar 20 % penderitanya, sedangkan sisanya akan mengalami berbagai tingkat kesulitan dan kemunduran secara klinis dan sosial, (Sadock dan Sadock 2007-a). Beban akibat skizofrenia tidak hanya ditanggung oleh individu penderita melainkan juga keluarga dan masyarakat secara umum. (Knapp, 2004)

Upaya pencegahan primer skizofrenia dengan intervensi terhadap faktor risikonya , masih menjadi tantangan, karena etiologi skizofrenia yang masih belum jelas (Jones, Buckley, dan Kessler 2006), dan tidak tunggal. (Stevan, Travis, dan Murray 2002). Etiologi skizofrenia dikaitkan dengan sejumlah faktor yang meningkatkan risiko kejadian skizofrenia. (Stevan, Travis, dan Murray 2002). Faktor prenatal dan perinatal, antara lain lahir di musim dingin, komplikasi persalinan, diabetes, malnutrisi, dan infeksi pada ibu hamil, terbukti meningkatkan risiko skizofrenia. (King, St-Hilaire, dan Heidkamp 2010)

INTERAKSI GEN DAN LINGKUNGAN PADA SKIZOFRENIA

Peran faktor genetik pada skizofrenia tergambar dari *likelihood* seseorang mengalami skizofrenia, yang berkaitan dengan kedekatan hubungannya dengan keluarga yang menderita skizofrenia. Peran faktor genetik dibuktikan dalam penelitian kembar, dan penelitian adopsi. (Sadock dan Sadock 2007-a). Gen-gen yang diduga terlibat skizofrenia, secara umum bekerja sepanjang periode perkembangan, pada bagian otak yang berbeda-beda. (Rapoport, Addington, dan Frangou 2005) . Penyimpangan genetik pada skizofrenia meliputi perubahan pengeluaran protein yang terlibat dalam proses migrasi awal sel syaraf, proliferasi sel, pertumbuhan aksonal,

sinaptogenesis, dan apoptosis. Keragaman gen berkontribusi bagi keragaman penyakit. (Fatemi dan Folsom 2009; Rapoport, Addington, dan Frangou 2005)

Peran faktor lingkungan sebagai etiologi skizofrenia ditunjukkan oleh data kembar monozigot identik yang berbagi sekitar 100 % dari DNA mereka, ternyata konkordansi menderita skizofrenia hanya mencapai sekitar 50 % . (King, St-Hilaire, dan Heidkamp 2010; Sadock dan Sadock 2007-a). Lingkungan dapat memainkan peran penentu munculnya gejala pada individu yang secara genetik rentan. (Jones, Buckley, dan Kessler 2006)

Mekanisme interaksi faktor genetik dan lingkungan pada etiologi skizofrenia dapat dijelaskan dalam beberapa model yaitu fenokopi, kovariasi, dan interaksi additive. *Model fenokopi* menduga terdapat suatu kelompok pasien skizofrenia yang penyakitnya murni dari lingkungan tanpa ada pengaruh faktor genetik. Misalnya paparan virus yang teratogen dapat menimbulkan skizofrenia meskipun tanpa peranan faktor genetik. *Model Kovariasi* menduga faktor lingkungan yang tampak, sesungguhnya adalah karena faktor genetik yang mendasarinya. Peran genetik dan lingkungan adalah saling konfounding. Contohnya dampak infeksi pada masa prenatal berkaitan dengan gen skizofrenia, sehingga infeksi saja bukan merupakan etiologi skizofrenia, tanpa kehadiran faktor genetik. *Model interaksi additive* menunjukkan peran lingkungan sebagai pemberat dari suatu gangguan yang disebabkan oleh suatu kondisi genetik. Dalam model ini faktor lingkungan yang terjadi pada individu yang rentan akan meningkatkan keparahan penyakitnya. (Mittal, Ellman, dan Cannon 2008)

SKIZOFRENIA SEBAGAI GANGGUAN NEURODEVELOPMENTAL

Model neurodevelopmental menjelaskan etiologi skizofrenia berdasarkan bukti-bukti penyimpangan neurodevelopmental pada populasi pasien skizofrenia. (Coroon, 2005). Menurut

hipotesis neurodevelopmental, etiologi skizofrenia melibatkan proses patologis akibat faktor genetik dan lingkungan, yang dimulai sebelum terjadi maturasi otak secara anatomis pada masa pubertas. (Coroon, 2005 ; Fatemi dan Folsom, 2009). Penyimpangan proses neurodevelopmental terjadi *in utero* pada sekitar akhir trimester pertama atau awal trimester kedua, menyebabkan aktivasi sirkuit neural patologis pada masa pubertas. (Fatemi dan Folsom, 2009)

Bukti-bukti yang menyokong teori neurodevelopmental antara lain adanya peningkatan angka anomali fisik minor, yang merupakan petanda samar dari gangguan perkembangan ektoderm, dan deviasi minor pada perkembangan motorik, kognitif, dan sosial pada individu yang akhirnya menderita skizofrenia (Rapoport, Addington, dan Frangou, 2005) . Beberapa tanda anatomis gangguan neurodevelopmental pada pasien skizofrenia antara lain , agensis corpus calosum, stenosis duktus sylvian, hamartoma serebral, dan kavum septum pelusidum, *low-set ears*, *epicanthal eye folds*, dan jarak yang lebar antara jari kaki pertama dan kedua, yang menunjukkan adanya anomali pada trimester pertama, juga dermatoglipik abnormal pada trimester ke dua. *Slight posturing* tangan dan gerakan *choreoathetoid* telah diamati pada dua tahun pertama anak-anak yang kemudian menderita skizofrenia. Sebagai tambahan kecemasan yang berlebihan nampak lebih sering pada anak yang berisiko tinggi dengan orangtua menderita skizofrenia. Kesemua temuan ini konsisten untuk skizofrenia sebagai sindroma perkembangan otak yang abnormal (Fatemi dan Folsom , 2009; King, St-Hilaire, dan Heidkamp 2010)

Teori neurodevelopmental juga didukung oleh 2 penelitian kohort yang dilakukan di Inggris, yaitu *The Medical Research Council National Survey of Health and Development* (NSHD) tahun 1946, dan *The National Child Development Study*, (NCDS) tahun 1958, yang menunjukkan adanya keterlambatan berbicara, keterlambatan kontinensi, kurangnya koordinasi

motorik dan visual, dan masalah-masalah di masa kanak-kanak yang lebih sering didapatkan pada anak-anak pre-skizofrenia pada usia 7 tahun (Jones , Buckley , dan Kessler , 2006).

FAKTOR PRENATAL PADA SKIZOFRENIA

Faktor prenatal pada skizofrenia adalah faktor non genetik, endogen dan eksogen pada masa kehamilan dan kelahiran yang dikaitkan dengan peningkatan risiko terjadinya skizofrenia. Faktor endogen adalah yang berasal dari dalam tubuh ibu, uterus, dan fetus; sedangkan faktor eksogen adalah yang berasal dari luar tubuh ibu dan janin. Faktor endogen antara lain terdiri dari diabetes pada ibu, inkompatibilitas rhesus, tumbuh kembang fetus yang abnormal, perdarahan dan preeklamsia, umur parental, dan komplikasi persalinan. Faktor eksogen bisa berupa musim kelahiran, infeksi di masa kehamilan, gangguan nutrisi, dan stress pada ibu. (King, St-Hilaire, dan Heidkamp 2010) .

FAKTOR ENDOGEN

Anak yang dilahirkan dari ibu dengan diabetes pada masa kehamilannya, tujuh kali lebih sering mengalami skizofrenia di kemudian hari, bila dibandingkan dengan anak dari ibu tanpa diabetes. *Insulin-dependent diabetes mellitus* juga ditemukan lebih banyak pada keluarga derajat pertama pasien skizofrenia dibandingkan kontrol. (Cannon, Jones, dan Murray 2002). Hiperglikemia pada ibu menjadi predisposisi skizofrenia pada anak yang dikandungnya di masa depan setidaknya karena tiga mekanisme prenatal yaitu hipoksia, stress oksidatif, dan inflamasi. Hiperglikemia meningkatkan stress oksidatif, merubah metabolisme lipid, dan mempengaruhi struktur mitokondria, menyebabkan kekacauan proses kerja dan arsitektur neuron, dan akhirnya menyebabkan spesialisasi yang prematur sebelum *neural tube* menutup. (Van Lieshout, Voruganti 2007)

Lane dan Albee (1966), sebagaimana dikutip oleh Abel dan kawan-kawan (2010), menemukan bahwa berat badan lahir pasien skizofrenia secara signifikan lebih rendah daripada berat badan lahir saudara kandung mereka. Penelitian kohort oleh Rasmussen menemukan bahwa tidak ada kaitan antara berat badan lahir dengan kejadian skizofrenia. Yang justru berkaitan dengan kejadian skizofrenia adalah panjang badan saat lahir. Bayi yang lebih pendek menunjukkan risiko yang lebih tinggi untuk menjadi skizofrenia. (Rasmussen, 2006). Penelitian kohort melibatkan 1,49 juta jiwa yang dilakukan oleh Abel dan rekannya menemukan hubungan antara berat badan lahir rendah (kurang dari 2500 gram), dan peningkatan risiko skizofrenia di kemudian hari. (Abel dan kawan-kawan, 2010).

Risiko skizofrenia berhubungan dengan penyakit inkompatibilitas rhesus terutama pada bayi laki-laki. (Palmer dan kawan-kawan 2008). Risiko skizofrenia juga berhubungan dengan usia ayah saat konsepsi. Makin tua usia ayah, makin meningkat risiko kemungkinan anaknya berkembang menjadi skizofrenia. Risiko memiliki anak dengan skizofrenia adalah 0,2 % pada usia ayah 35 tahun, menjadi 5 % pada usia ayah 55 tahun. (King, St-Hilaire, dan Heidkamp 2010).

Zammit dan rekannya mendapati bahwa munculnya *Psychosis-Like Symptoms* (PLIKS) subklinis pada masa pubertas, ternyata berkaitan dengan diabetes pada masa kehamilan, infeksi maternal, resusitasi, dan Apgar score yang buruk pada lima menit pertama kelahiran. (Zammit dan kawan-kawan 2009). Komplikasi persalinan seperti perdarahan, eklamsia, asfiksia, dan *sectio caesaria* darurat berkaitan dengan kondisi hipoksia yang mengancam perkembangan otak janin. (King 2010; Cannon, Jones, dan Murray 2002). Pasien dengan skizofrenia yang mengalami komplikasi obstetri serius, lebih banyak mengalami transmisi SNPs, gen AKT1, BDNF, DTNBP1 dan GRM3. Diduga 4 gen tersebut bersifat neuroprotektif terhadap kondisi

hipoksia, sehingga varian yang teramati, yang menunjukkan kurangnya sifat tersebut. (Nicomemus, Morenco, dan Batten, 2007).

FAKTOR EKSOGEN

Mereka yang akhirnya menderita skizofrenia lebih banyak dilahirkan pada bulan-bulan musim dingin, yaitu antara bulan Desember hingga Maret, dengan selisih 5% sampai 8% dari populasi umum. Pengaruh bulan kelahiran nampak jelas pada belahan bumi utara, kurang konsisten pada hasil pengamatan di belahan bumi selatan, dan tidak nampak pada daerah ekuator. Fenomena ini diperkirakan berkaitan dengan infeksi virus, kurangnya paparan sinar matahari, dan vitamin D, suhu, atau kondisi cuaca yang berat, yang dapat mempengaruhi perkembangan otak janin (King, St-Hilaire, dan Heidkamp, 2010)

Paparan infeksi influenza, peningkatan antibodi terhadap toksoplasma, infeksi rubella, dan infeksi organ genital reproduktif, pada masa prenatal berkaitan dengan risiko skizofrenia pada keturunan yang sedang dikandung. (Brown, 2011).

Pemeriksaan serologis pada ibu hamil, yang menunjukkan infeksi influenza positif, yaitu IL-1b, IL -6, dan TNF α , menyebabkan peningkatan risiko skizofrenia pada keturunan yang dikandungnya. Sitokin tersebut telah dikenal berperan dalam perkembangan otak, dan diduga terlibat dalam kortikogenesis abnormal seperti yang terjadi pada skizofrenia. (Fatemi dan Folsom, 2009). Paparan mikroba adalah suatu yang dapat dicegah atau diobati, maka intervensi untuk menurunkan prevalensi infeksi selama kehamilan potensial menurunkan juga proporsi skizofrenia. (Brown, 2011)

Kelaparan yang lama, seperti yang terjadi selama peristiwa *Dutch hunger winter* 1944-1945, dan *the Chinese famine* 1959-1962, terbukti meningkatkan prevalensi skizofrenia bertahun

kemudian, pada bayi yang dikandung pada masa puncak kelaparan. (Brown, dan Susser, 2008 ; St Claire dan kawan-kawan 2005). Bencana kelaparan juga dikaitkan dengan meningkatnya prevalensi spina bivida, dan gangguan kepribadian skizoid. (Brown, dan Susser , 2008)

Defisiensi vitamin D pada masa developmental menyebabkan disregulasi dari 36 protein otak yang memiliki peran dalam proses fosforilasi oksidatif, keseimbangan redoks, pemeliharaan *Cytoskeleton*, homeostasis kalsium, *chaperoning*, neurotransmisi, dan plastisitas sinaptik , dan gangguan jaringan sinaptik yang kemungkinan merupakan konsekwensi dari disfungsi mitokondria yang nampak pada skizofrenia dan multiple sklerosis. (Almeras dan kawan-kawan 2007).

Kaitan antara defisiensi folat dan skizofrenia muncul dari adanya tumpang tindih data epidemiologis antara kejadian defek neurotubular dengan skizofrenia. (Zammit dan kawan-kawan 2006). Defisiensi folat berhubungan dengan polimorfisme pada gen 5,10-methylentetrahydrofolat reduktase (MTHFR) yang diduga mengawali berbagai gangguan psikiatri yang umum seperti depresi unipolar, ansietas, gangguan afektif bipolar, dan skizofrenia. . (Giboldy, Lewis, dan Lightfoot 2006).

Defisiensi zat besi pada masa awal kehidupan memberi risiko pada perkembangan struktur otak, sistem neurotransmitter dan proses myelinasi. .(Georgieff, 2009). Penelitian oleh Insel dan rekan menyimpulkan bahwa rata-rata konsentrasi hemoglobin ibu hamil 10,0g/dL atau kurang secara signifikan berkaitan dengan peningkatan risiko *Schizophrenia Spectrum Disorders* pada anaknya sebesar 4 kali lipat, bila dibandingkan dengan rata-rata hemoglobin 12,0g/dL atau lebih, setelah data disesuaikan untuk pendidikan subyek dan etnisnya. (Insel dan kawan-kawan, 2008).

Depresi antenatal pada ibu dapat berperan sebagai faktor tambahan pada subyek yang rentan menjadi skizofrenia. (Maki dan kawan-kawan 2010). Kadar kortisol ibu hamil setelah badai es juga merupakan prediktor bagi munculnya ketidaksimetrisan sidik jari pada anak, sebagai penanda gangguan neurodevelopmental. (King, St-Hilaire, dan Heidkamp 2010). Kematian keluarga terdekat yang terjadi pada trimester pertama kehamilan meningkatkan risiko terjadinya skizofrenia pada anak sebesar 67 %. Penelitian menunjukkan bahwa paparan stres berat bisa mempengaruhi perkembangan neuron pada sambungan feto-placental-maternal. (Khasan Abel, dan Mc Namee 2008)

DAFTAR PUSTAKA

- Abel K.M., Wicks S., Susser E.S., Dalman C., Pedersen M.G., Mortensen P.B., Webb R.T.(2010). Birth Weight, Schizophrenia, and Adult Mental Disorder, Is Risk Confined to the Smallest Babies?. *Arch Gen Psychiatry*. Vol 67(9) 2010. P 923-930. Diunduh dari www.archgenpsychiatry.com tanggal 20 Desember 2011
- Almeras L., Eyles D., Benech P., Laffite D., Villard C., Patatian A., Boucraut J., Mackay-Sim A., McGrath J.J., Féron F. (2007). Developmental Vitamin D Deficiency Alters Brain Protein Expression in The Adult Rat: Implications for neuropsychiatric disorders . *Proteomics* 7 2007. P 769–780. Diunduh dari www.proteomics-journal.com tanggal 23 Februari 2012
- Brown A.S., Susser E.S. (2008). Prenatal nutritional deficiency and adult schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 34, 1054-1063 2008 Diunduh dari <http://schizophreniabulletin.oxfordjournals.org> tanggal 23 Februari 2012
- Brown A.S. (2011). Exposure to Prenatal Infection and Risk of Schizophrenia. *Frontiers in psychiatry*. November 2011. Diunduh dari <http://www.frontiersin.org/psychiatry> tanggal 1 Maret 2012.
- Cannon M., Jones P.B., Murray R.M.(2002). Obstetric Complications and Schizophrenia: Historical and Meta-Analytic Review. *Am J Psychiatry* 159:7, July 2002. Diunduh dari www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12091183 tanggal 8 Oktober 2011
- Castle D, Morgan V. (2008). Epidemiology in: Mueser K.T., Jeste D.V.(Eds). *Clinical Hand Book of Schizophrenia*. New York: Guilford Press. 2008. P 14-22.
- Corroon E.B., (2005) A Review of the Neurodevelopmental Hypothesis of Schizophrenia . *TSMJ* Volume 6 2005. Diunduh dari www.tcd.ie/tsmj/2005/3943.Schizo.pdf tanggal 2 Februari 2012
- Fatemi S.H. , Folsom T.D. (2009). The Neurodevelopmental Hypothesis of Schizophrenia, Revisited. *Schizophrenia Bulletin* vol. 35 no. 3 pp. 528–548, 2009. Diunduh dari <http://schizophreniabulletin.oxfordjournals.org> 23 Februari 2012
- Georgieff M.K. The Role of Iron in Neurodevelopment: Fetal Iron Deficiency and the Developing Hippocampus. *Biochem Soc Trans*. Vol 36(Pt 6) December 2008. P 1267–1271. Diunduh dari www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19021538 tanggal 2 Februari 2012
- Gilbody S., Lewis S., and Lightfoot T.(2006). Human Genome Epidemiology (HuGE) Review : Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Genetic Polymorphisms and Psychiatric Disorders: A HuGE Review. *American Journal of Epidemiology* Vol. 165, No. 1 2006 . Diunduh dari <http://aje.oxfordjournals.org> tanggal 23 Februari 2012

- Insel B.J., Schaefer C.A., McKeague I.W., Susser E.S., Brown A.S. (2008). Maternal Iron Deficiency and the Risk of Schizophrenia in Offspring. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(10):1136-1144. Diunduh dari www.archgenpsychiatry.com tanggal 20 Desember 2011.
- Jones P.B, Buckley P.F, Kessler D. (2006). Schizophrenia In Clinical Practice Series. Spain : Churchill livingstone-elsevier. 2006 . p 7
- Khashan A.S., Abel K.M., McNamee R.(2008). Higher Risk of Offspring Schizophrenia Following Antenatal Maternal Exposure to Severe Adverse Life Event. Diunduh dari www.archgenpsychiatry.com. 2008 tanggal 20 Desember 2011
- King S, St-Hilaire A, Heidkamp, D. (2010). Prenatal Factor in Schizophrenia. *Current Directions in Psychological Science* (19) 4 2010. Diunduh dari <http://cdp.sagepub.com> tanggal 6 Oktober 2010
- Knapp M, Mangalore R., Simo J. (2004). The Global Costs of Schizophrenia . *Schizophrenia Bulletin*, Vol. 30, 2004. Diunduh dari <http://schizophreniabulletin.oxfordjournals.org> tanggal 23 Februari 2012
- Mäki P., Riekkö T., Miettinen J., Isohanni M., Jones P.B., Murray G.K., Veijola J. (2010). Schizophrenia in the Offspring of Antenatally Depressed Mothers in the Northern Finland 1966 Birth Cohort: Relationship to Family History of Psychosis. *Am J Psychiatry* 167:1, January 2010. Diunduh dari ajp.psychiatryonline.org. tanggal 23 Februari 2012
- Mittal V.A., Ellman L.M., Cannon T.D. (2008). Gene-Environment Interaction and Covariation in Schizophrenia: The Role of Obstetric Complications. *Schizophrenia Bulletin* vol. 34 no. 6 pp. 1083–1094, 2008. Diunduh dari <http://schizophreniabulletin.oxfordjournals.org/> tanggal 20 Desember 2011
- Nicodemus K.K., Marenco S., Batten A.J.(2009) Serious Obstetric Complications Interact with Hypoxia-regulated/Vascular-Expression Genes to Influence Schizophrenia Risk. *Mol Psychiatry* 2008; 13:873–7.B in : Thaker G., Carpenter W. T. (Eds) *The Year in Schizophrenia* Vol 2 Clinical Publishing Oxford . 2009
- Palmer C.G.S., Maller E., Turunen J. A., Hsieh H.J., Peltonen L., Lonnqvist J., Woodward J.A., Sinsheimer J. (2008) Effect of Rhesus D Incompatibility on Schizophrenia Depends on Offspring Sex. *Schizophr Res*. Vol 104(1-3) September 2008. P 135–145. Diunduh dari <http://www.BioMedcentral.com>. tanggal 2 Februari 2012 .
- Rapoport J.L., Addington A.M., Frangou S. The Neurodevelopmental Model of Schizophrenia: Update 2005. *Molecular Psychiatry* 2005 10, 434–449 & 2005. Diunduh dari Nature Publishing Group <http://www.nature.com> tanggal 2 February 2012
- Rasmussen F. (2006) Paternal Age, Size at Birth, and Size in Young Adulthood – Risk Factors for Schizophrenia. *European Journal of Endocrinology* 155 S65–S69. 2006. Diunduh dari www.eje-online.org tanggal 2 Februari 2012.
- Sadock B.J., Sadock V.A. (2007-A). Schizophrenia. In: Sadock B.J, Sadock V.A. (Eds). *Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry 10th edition*. Philadelphia : Wolter Kluwer- Lippincott William & Wilkins. 2007. P 467- 497.
- Stefan M., Travis M., Murray R. M.(2002). An Atlas of Schizophrenia. London: The Parthenon Publishing Group. 2002
- Susser E., St. Clair D., He L. (2008). Latent Effects of Prenatal Malnutrition on Adult Health The Example of Schizophrenia. *Annals New York Academy of Sciences*. 2008. 1136: 185–192. Diunduh dari www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18579882 tanggal 8 Oktober 2011
- Van Lieshout R.J., Voruganti L.P. (2008). Diabetes Mellitus During Pregnancy and Increased Risk of Schizophrenia in Offspring: A Review of The Evidence and Putative Mechanisms. *J Psychiatry Neurosci* Vol 33(5) 2008. P:395–404. Diunduh dari www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18787655 tanggal 2 Februari 2012
- Zammit S., Odd D., Horwood J., Thompson K., Menezes P., Gunnell D. (2009) Adverse Prenatal and Perinatal Events and Risk of PLIKS. *University of Warwick Bristol UK Institutional Repository*. 2009 Diunduh dari <http://go.warwick.ac.uk/wrap> tanggal 12 Februari 2012.

