

ARTIKEL TINJAUAN: POLIMORFISME VAL66MET (rs6265) GEN BDNF SEBAGAI INDIKATOR AWAL DEPRESI

Kenny Dwi Sidharta, Rano Kurnia Sinuraya

Program Studi Sarjana Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran,
Jl. Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor 45363
kenny.ds15002@gmail.com

ABSTRAK

Depresi merupakan salah satu penyebab utama disabilitas secara global. Oleh karena itu, dibutuhkan suatu indikator awal yang dapat menilai risiko terjadinya depresi pada seseorang. Salah satu indikator yang dapat digunakan adalah polimorfisme gen. Dilakukan penelusuran pustaka menggunakan *PubMed* dan didapatkan 40 jurnal terkait polimorfisme gen dan depresi. Hasil penelusuran pustaka menunjukkan bahwa terdapat keragaman polimorfisme gen yang terkait dengan depresi di tiap negara. Ditemukan bahwa polimorfisme Val66Met (rs6265) di gen BDNF merupakan polimorfisme paling umum terkait dengan depresi.

Kata kunci: BDNF, depresi, polimorfisme gen, Val66Met

ABSTRACT

Depression is one of the leading cause of disability globally. Therefore, there is a need for an early indicator to assess individual risk of depression. One possible indicator is gene polymorphisms. References concerning gene polymorphisms and depression was searched using PubMed. Literature studies shown a variation of gene polymorphisms associated with depression on different countries. BDNF Val66Met (rs6265) polymorphism was found to be the most common polymorphisms associated with depression.

Keywords: BDNF, depression, gene polymorphisms, Val66Met

Diserahkan: 04 Juli 2018, Diterima 04 Agustus 2018

PENDAHULUAN

Depresi (*Major Depressive Disorder/MDD*) merupakan suatu kondisi yang ditandai oleh rasa sedih berlebihan, rasa bersalah, menurunnya nafsu makan, terganggunya pola tidur, dan menurunnya konsentrasi. Pasien depresi dapat mengalami gangguan dalam beraktivitas sehari-hari dan pada tingkat terparah dapat berujung bunuh diri. *World Health Organization* menyatakan bahwa depresi merupakan penyebab sekitar 800.000 kasus

bunuh diri tiap tahunnya serta penyebab utama disabilitas secara global (*World Health Organization*, 2017). Oleh karena itu, dibutuhkan suatu indikator awal yang objektif dan dapat digunakan untuk menilai risiko terjadinya depresi pada seseorang (*Gatt JM et al*, 2009).

Polimorfisme gen diketahui dapat menimbulkan predisposisi terhadap terjadinya depresi (*Belmaker RH*, 2008). Sifat ini diharapkan mampu menjadi salah satu indikator awal risiko depresi. Oleh

karena itu, artikel *review* ini diharapkan dapat mengulas informasi tentang polimorfisme gen yang sudah diketahui terkait erat dengan depresi serta persebarannya.

METODE

Penelusuran referensi yang dibutuhkan dalam penulisan *review* ini dilakukan dengan menggunakan *PubMed* untuk mencari referensi utama serta *Google* dan *Google Scholar* untuk mencari referensi pendukung. Pencarian referensi dilakukan dengan menggunakan kata kunci '*major depressive, polymorphisms*' Referensi yang digunakan dalam *review* ini adalah artikel yang dipublikasikan dalam 10 tahun terakhir, menggunakan subjek manusia, serta dilakukan dengan populasi subjek terfokus hanya pada satu negara.

Dari penelusuran referensi, didapatkan 40 referensi utama berupa artikel penelitian terkait dengan polimorfisme gen dan hubungannya terhadap MDD serta 3 referensi tambahan berupa 1 laporan WHO dan 2 artikel penelitian mengenai MDD secara umum. Seluruh referensi utama dirangkum secara ringkas dalam Tabel 1.

PEMBAHASAN

Belanda

Peyrot, et al. tidak menemukan pengaruh polimorfisme 5-HTTLPR gen SLC6A4 terhadap prevalensi MDD (Peyrot WJ et al, 2013). Penemuan ini tidak sejalan

dengan penelitian oleh Sun, et al (Sun et al , 2016). Peyrot, et al. menemukan bahwa prevalensi MDD lebih dipengaruhi oleh faktor lingkungan, terutama oleh trauma masa kecil. Selain itu, tidak ditemukan juga pengaruh interaksi gen dan lingkungan (Peyrot WJ et al, 2013).

Estonia

Koido, et al. menemukan hubungan antara polimorfisme gen IKBKE rs1539243 dengan pasien MDD dan *panic disorder* (PD), akan tetapi hubungan polimorfisme gen ini lebih kuat dengan PD dibandingkan dengan MDD. Ada kemungkinan bahwa polimorfisme gen ini dapat mejadi faktor risiko gangguan emosi secara umumnya (Koido K et al, 2010). Traks, et al. kemudian menemukan hubungan antara polimorfisme gen IKBKE pada rs2274902 dan rs1930437 memiliki hubungan dengan MDD pada wanita. Adanya perbedaan hasil ini dapat disebabkan perbedaan subjek penelitian (Traks T et al, 2015).

Selain gen IKBKE, terdapat pula penelitian terhadap gen LSAMP pada populasi Estonia oleh Koido, et al. Penelitian ini menemukan empat polimorfisme yang berhubungan dengan MDD. rs1461131 dan rs4831089 berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya MDD sementara rs16824691 dan rs9874470 ditemukan sebagai faktor protektif terhadap MDD. Selain itu, ditemukan juga bahwa rs9874470 memiliki

hubungan yang signifikan dengan pasien MDD pria (Koido K *et al*, 2012).

Finlandia

Viikki, *et al.* melaporkan adanya hubungan antara polimorfisme 218A/C pada gen TPH1 dengan risiko serta keparahan MDD yang lebih tinggi (Viikki M20 *et al*, 2010). Sementara penelitian lainnya oleh Illi, *et al.* pada gen BDNF tidak menemukan hubungan antara polimorfisme gen BDNF pada rs11030101 dan rs61888800 dengan MDD. Hal ini dapat terjadi akibat jumlah sampel yang terlalu kecil serta adanya kemungkinan bias akibat kelompok kontrol yang tidak diperiksa secara psikiatris terlebih dahulu (Illi A *et al*, 2013).

Inggris

Penelitian oleh McFarquhar, *et al.* menemukan bahwa polimorfisme gen TOMM40 pada rs2075650 dapat menjadi salah satu faktor risiko MDD melalui mekanisme menurunkan ekstrasersi seseorang (McFarquhar M *et al*, 2014). Selain itu, penelitian Legge, *et al.* menunjukkan bahwa polimorfisme Val66Met pada gen BDNF juga dapat menjadi salah satu faktor predisposisi terjadinya MDD (Legge RM *et al*, 2015).

Italia

Penelitian oleh Minelli, *et al.* menemukan bahwa polimorfisme gen PCLO pada rs2522833 dapat menjadi salah

satu faktor risiko terjadinya MDD serta timbulnya kepribadian yang dapat menjadi faktor predisposisi MDD (Minelli A *et al*, 2012).

Jepang

Penelitian oleh Numata, *et al.* menemukan bahwa gen PCNT dapat menjadi gen kandidat penyebab MDD melalui polimorfisme pada rs3788265, rs2073376, dan rs2073380 meskipun belum diketahui mekanisme penyebab MDD akibat polimorfisme gen tersebut (Numata S *et al*, 2009). Selain itu, penelitian oleh Ishitobi, *et al.* menemukan adanya polimorfisme gen CRHR1 pada rs110402 dan rs242924 serta polimorfisme gen CRHR2 pada rs3779250 dapat memengaruhi kerentanan seseorang terhadap MDD (Ishitobi Y *et al*, 2012).

Penelitian lainnya oleh Ueda, *et al.* menemukan bahwa polimorfisme G1287A di gen SLC6A2 berhubungan dengan perubahan volume *prefrontal cortex* pada otak pasien. Perubahan volume ini diyakini terkait dengan manifestasi MDD. Oleh karena itu, polimorfisme gen ini juga dapat menjadi salah satu indikator kerentanan terhadap MDD (Ueda I *et al*, 2016).

Polimorfisme lain yang diketahui terkait dengan perkembangan MDD adalah polimorfisme C3435T pada gen ABCB1 (Fujii T *et al*, 2012). Sementara itu penelitian oleh Onodera, *et al.* menemukan bahwa polimorfisme gen OXTR pada

rs53576 diketahui berhubungan dengan peningkatan risiko MDD sementara polimorfisme pada rs2254298 tidak berhubungan dengan MDD (Onodera M *et al*, 2015).

Penelitian yang dilakukan oleh Fujii, *et al.* menemukan bahwa polimorfisme Ser205Leu pada gen NGFR dapat menurunkan risiko terjadinya MDD pada pasien wanita (Fujii *et al*, 2011).

Korea

Penelitian oleh Chiesa, *et al.* menunjukkan bahwa polimorfisme rs4302506 dan rs4403097 pada gen GRIA2 berhubungan dengan usia timbulnya penyakit pertama kali yang lebih rendah (Chiesa A *et al*, 2012).

Polandia

Szczepankiewicz, *et al.* menemukan bahwa polimorfisme gen FKBP5 pada rs1360780, rs4713916, rs9296158, dan rs9394309 memiliki hubungan dengan MDD. Selain itu, polimorfisme gen FKBP5 pada rs9470080 juga ditemukan berinteraksi dengan polimorfisme gen NR3C1 pada rs6198. Interaksi ini diketahui memengaruhi risiko terjadinya MDD (Szczepankiewicz A *et al*, 2014).

Borkowska, *et al.* menemukan bahwa polimorfisme gen ILB pada rs1143627 dan rs16944 dapat menjadi faktor risiko terjadinya *major recurrent depression* (MRD) (Borkowska P *et al*, 2011).

Sementara itu, Suchanek, *et al.* menemukan gen lain yang juga dapat menjadi faktor risiko MRD, yakni BDNF. Ditemukan bahwa polimorfisme Val66Met dengan genotip val/val dapat meningkatkan risiko terjadinya MRD pada pria. Selain itu, ditemukan juga bahwa polimorfisme C-281A dengan genotip C/C juga meningkatkan risiko terjadinya MRD apabila disertai dengan adanya polimorfisme Val66Met dengan genotip val/val (Suchanek R *et al*, 2011).

Portugis

Santos, *et al.* menemukan bahwa polimorfisme C1236T, G2677TA dan C3435T di gen ABCB1 dapat menurunkan risiko terjadinya MDD pada pria (Santos M *et al*, 2014). Penemuan ini tidak sejalan dengan penelitian oleh Fujii, *et al.* (Fujii T *et al*, 2012). Hal ini kemungkinan disebabkan perbedaan etnis subjek penelitian (Santos M *et al*, 2014).

Slovakia

Mahmood, *et al.* melakukan penelitian untuk melihat pengaruh polimorfisme tiga gen terhadap MDD, yakni gen IGFBP-3, EGF, dan TP53. Polimorfisme G32C di gen IGFBP-3 ditemukan dapat meningkatkan risiko MDD pada pria tapi menurunkan risiko MDD pada wanita. Polimorfisme A61G di gen EGF ditemukan dapat meningkatkan risiko MDD pada wanita

walaupun hubungan ini tidak signifikan secara statistik. Selain itu, polimorfisme gen ini juga menurunkan risiko MDD pada pria. Sementara itu, polimorfisme Arg72Pro di gen TP53 ditemukan berkaitan dengan etiologi MDD (Mahmood S *et al*, 2016).

Thailand

Penelitian oleh Pattarachotananant, *et al*. tidak menemukan adanya hubungan yang signifikan antara polimorfisme SLC6A3 pada rs40184 dengan risiko MDD. Akan tetapi, ditemukan adanya kecenderungan hubungan antara polimorfisme gen dengan peningkatan risiko MDD sehingga masih diperlukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah subjek yang diperluas (Pattarachotananant N *et al*, 2010). Sementara itu, penelitian oleh Tencomnao, *et al*. juga tidak menemukan hubungan antara polimorfisme gen HTR2A pada rs6311 dengan risiko MDD (Tencomnao T *et al*, 2010).

Tiongkok

Penelitian oleh Liu, *et al*. menemukan adanya pengaruh polimorfisme gen GSK3 β pada rs6438552 yang dapat menyebabkan gangguan pada sistem saraf dan berujung pada kerentanan terhadap MDD (Liu S *et al*, 2012). Polimorfisme lainnya yang ditemukan dapat berhubungan dengan kerentanan terhadap MDD adalah polimorfisme gen CRY1 pada rs2287161 dan TEF pada rs738499 (Hua P *et al*, 2014),

serta ACSM1 pada rs163234 (Li W *et al*, 2015). Selain itu kombinasi genotip Met/Val pada gen COMT (rs165599) dan genotip C/T pada gen MTHFR (rs1801133) diketahui meningkatkan kemungkinan terkena MDD pada seseorang (Shen X *et al*, 2014).

Penelitian oleh Sun, *et al*. menemukan bahwa polimorfisme 5-HTTLPR memengaruhi risiko terjadinya MDD secara *overdominant* di mana individu dengan genotip heterozigot memiliki risiko yang lebih tinggi terhadap MDD. Risiko ini naik hampir tiga kali lipat pada individu yang juga memiliki genotip GG pada rs6265 di gen BDNF (Sun N *et al*, 2016). Polimorfisme lain yang berhubungan dengan risiko MDD adalah polimorfisme gen NPY pada rs16139 (Wang Y *et al*, 2013) dan CACNA1C pada rs1006737 (He K *et al*, 2014).

Sementara itu, ada beberapa penelitian yang menunjukkan hubungan antara polimorfisme gen terhadap MDD pada beberapa populasi khusus. Pada wanita, ditemukan bahwa polimorfisme gen GAL pada rs694066 (He K *et al*, 2013) serta polimorfisme gen EHD3 pada rs619002 dan rs644926 (Wang L *et al*, 2014) memiliki hubungan terhadap terjadinya MDD. Sementara itu, polimorfisme gen CREB1 pada rs11904814, rs2253206, rs2551941, dan rs6740584 diketahui meningkatkan kerentanan terhadap terjadinya MDD pada pecandu minuman keras. rs6740584 juga

ditemukan meningkatkan risiko terjadinya MDD pada individu dengan trauma masa kecil (Wang P *et al*, 2015). Penelitian oleh Liu, *et al*. juga menemukan adanya hubungan antara polimorfisme gen CRHR1 pada rs242939 dengan terjadinya MRD pasca kejadian tidak mengenakan pada usia dewasa (Liu Z *et al*, 2013)

Wang, *et al*. menemukan polimorfisme gen DRD2 memiliki hubungan terhadap terjadinya MDD (Wang Y *et al*, 2012). Penemuan ini tidak sejalan dengan penelitian oleh He, *et al*. yang menyatakan polimorfisme gen DRD2 tidak relevan secara klinis dengan MDD (He M *et al*, 2013). Hal ini mungkin disebabkan perbedaan polimorfisme yang diteliti oleh dua penelitian tersebut. Gen lain yang ditemukan tidak memiliki hubungan dengan terjadinya MDD adalah ERBB4 (Chen P *et al*, 2012) dan SP4 (Chen J *et al*, 2016)

Turki

Penelitian oleh Cumurcu, *et al*. menemukan bahwa polimorfisme Pro197Leu di gen GPX1 memiliki hubungan dengan kejadian MDD, akan tetapi karena jumlah sampel yang digunakan sedikit maka hasil ini memiliki kekuatan statistik yang rendah (. Cumurcu BE *et al*, 2013). Sementara itu, penelitian oleh Ozbey, *et al*. menunjukkan bahwa polimorfisme C3435T gen ABCB1 dapat menjadi indikator kerentanan terhadap

MDD (Ozbey G *et al*, 2014), akan tetapi terdapat perbedaan alel antara penelitian ini dengan penelitian Fujii, *et al* (Fujii T *et al*, 2012). Hal ini kemungkinan terjadi akibat adanya perbedaan genetik antar etnis (Ozbey G *et al*, 2014).

SIMPULAN

Setiap negara memiliki polimorfisme gen berbeda-beda yang terkait dengan depresi. Polimorfisme Val66Met (rs6265) di gen BDNF dapat menjadi indikator umum karena penelitian di beberapa negara menunjukkan hasil yang saling mendukung.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dalam penulisan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Belmaker RH, Agam G. 2008. Major depressive disorder. *N Engl J Med*. 2008;358:55-68.
- Borkowska P, Kucia K, Rzezniczek S, Paul-Samojedny M, Kowalczyk M, Owczarek A, *et al*. 2011 Interleukin-1beta promoter (-31T/C and -511C/T) polymorphisms in major recurrent depression. *J Mol Neurosci*. 2011;44(1):12-16.
- Chen J, He K, Wang Q, Li Z, Shen J, Li T, *et al*. 2016. Role played by the SP4 gene in schizophrenia and major depressive disorder in the Han Chinese population. *Br J Psychiatry*. 2016;208(5):441-445.
- Chen P, Chen J, Huang K, Ji W, Wang T, Li T, *et al*. 2012. Analysis of association

- between common SNPs in ErbB4 and bipolar affective disorder, major depressive disorder and schizophrenia in the Han Chinese population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012;36(1):17-21.
- Chiesa A, Crisafulli C, Porcelli S, Han C, Patkar AA, Lee SJ, *et al.* 2012. Influence of GRIA1, GRIA2 and GRIA4 polymorphisms on diagnosis and response to treatment in patients with major depressive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2012;262(4):305-311.
- Cumurcu BE, Ozyurt H, Ates O, Gul IG, Demir S, Karlıdag R. 2013. Analysis of manganese superoxide dismutase (MnSOD: Ala-9Val) and glutathione peroxidase (GSH-Px: Pro 197 Leu) gene polymorphisms in mood disorders. *Bosn J Basic Med Sci*. 2013;13(2):109-113.
- Fujii T, Ota M, Hori H, Sasayama D, Hattori K, Teraishi T, *et al.* 2012. Association between the functional polymorphism (C3435T) of the gene encoding P-glycoprotein (ABCB1) and major depressive disorder in the Japanese population. *J Psychiatr Res*. 2012;46(4):555-559.
- Fujii T, Yamamoto N, Hori H, Hattori K, Sasayama D, Teraishi T, *et al.* 2011. Support for association between the Ser205Leu polymorphism of p75(NTR) and major depressive disorder. *J Hum Genet*. 2011;56(11):806-809.
- Gatt JM, Nemeroff CB, Dobson-Stone C, Paul RH, Bryant RA, Schofield PR, *et al.* 2009. Interactions between BDNF Val66Met polymorphism and early life stress predict brain and arousal pathways to syndromal depression and anxiety. *Mol. Psychiatry* 14:681–695.
- He K, An Z, Wang Q, Li T, Li Z, Chen J, *et al.* 2014. CACNA1C, schizophrenia and major depressive disorder in the Han Chinese population. *Br J Psychiatry*. 2014;204(1):36-39.
- He M, Yan H, Duan ZX, Qu W, Gong HY, Fan ZL, *et al.* 2013. Genetic distribution and association analysis of DRD2 gene polymorphisms with major depressive disorder in the Chinese Han population. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(6):1142-1149.
- Hua P, Liu W, Chen D, Zhao Y, Chen L, Zhang N, *et al.* 2014. Cry1 and Tef gene polymorphisms are associated with Major Depressive Disorder in the Chinese population. *J Affect Disord*. 2014;157:100-103.
- Illi A, Viikki M, Poutanen O, Setälä-Soikkeli E, Nuolivirta T, Kampman O, *et al.* 2013. No support for a role for BDNF gene polymorphisms rs11030101 and rs61888800 in major depressive disorder or antidepressant response in patients of Finnish origin. *Psychiatr Genet*. 2013;23(1):33-35.
- Ishitobi Y, Nakayama S, Yamaguchi K, Kanehisa M, Higuma H, Maruyama Y, *et al.* 2012. Association of CRHR1 and CRHR2 with major depressive disorder and panic disorder in a Japanese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2012;159B(4):429-436.
- Koido K, Eller T, Kingo K, Kõks S, Traks T, Shlik J, *et al.* 2010. Interleukin 10 family gene polymorphisms are not associated with major depressive disorder and panic disorder phenotypes. *J Psychiatr Res*. 2010;44(5):275-277.
- Koido K, Traks T, Balõtshev R, Eller T, Must A, Koks S, *et al.* 2012. Associations between LSAMP gene polymorphisms and major depressive disorder and panic disorder. *Transl Psychiatry*. 2012;14(2):e152.
- Legge RM, Sendi S, Cole JH, Cohen-Woods S, Costafreda SG, Simmons A, *et al.* 2015. Modulatory effects of brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism on

- prefrontal regions in major depressive disorder. *Br J Psychiatry*. 2015;206(5):379-384.
- Li W, Ji W, Li Z, He K, Wang Q, Chen J, *et al.* 2015. Genetic association of ACSM1 variation with schizophrenia and major depressive disorder in the Han Chinese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2015;168B(2):144-149.
- Liu S, Sun N, Xu Y, Yang C, Ren Y, Liu Z, *et al.* 2012. Possible association of the GSK3 β gene with the anxiety symptoms of major depressive disorder and P300 waveform. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2012;16(12):1382-1389.
- Liu Z, Liu W, Yao L, Yang C, Xiao L, Wan Q, *et al.* 2013. Negative life events and corticotropin-releasing-hormone receptor1 gene in recurrent major depressive disorder. *Sci Rep*. 2013;3:1548.
- Mahmood S, Evinová A, Škereňová M, Ondrejka I, Lehotský J. 2016. Association of EGF, IGFBP-3 and TP53 Gene Polymorphisms with Major Depressive Disorder in Slovak Population. *Cent Eur J Public Health*. 2016;24(3):223-230.
- McFarquhar M, Elliott R, McKie S, Thomas E, Downey D, Mekli K, *et al.* 2014. TOMM40 rs2075650 may represent a new candidate gene for vulnerability to major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2014;39(7):1743-1753.
- Minelli A, Scassellati C, Cloninger CR, Tessari E, Bortolomasi M, Bonvicini C, *et al.* 2012. PCLO gene: its role in vulnerability to major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2012;139(3):250-255.
- Numata S, Iga J, Nakataki M, Tayoshi S, Tanahashi T, Itakura M, *et al.* 2009. Positive association of the pericentrin (PCNT) gene with major depressive disorder in the Japanese population. *J Psychiatry Neurosci*. 2009;34(3):195-198.
- Onodera M, Ishitobi Y, Tanaka Y, Aizawa S, Masuda K, Inoue A, *et al.* 2015. Genetic association of the oxytocin receptor genes with panic, major depressive disorder, and social anxiety disorder. *Psychiatr Genet*. 2015;25(5):212.
- Ozbey G, Yucel B, Taycan SE, Kan D, Bodur NE, Arslan T, *et al.* 2014. ABCB1 C3435T polymorphism is associated with susceptibility to major depression, but not with a clinical response to citalopram in a Turkish population. *Pharmacol Rep*. 2014;66(2):235-238.
- Pattarachotanant N, Sritharathikhun T, Suttirat S, Tencomnao T. 2010. Association of C/T polymorphism in intron 14 of the dopamine transporter gene (rs40184) with major depression in a northeastern Thai population. *Genet Mol Res*. 2010;9(1):565-572.
- Peyrot WJ, Middeldorp CM, Jansen R, Smit JH, de Geus EJ, Hottenga JJ, *et al.* 2013. Strong effects of environmental factors on prevalence and course of major depressive disorder are not moderated by 5-HTTLPR polymorphisms in a large Dutch sample. *J Affect Disord*. 2013;146(1):91-99.
- Santos M, Carvalho S, Lima L, Nogueira A, Assis J, Mota-Pereira J, *et al.* 2014. Common genetic polymorphisms in the ABCB1 gene are associated with risk of major depressive disorder in male Portuguese individuals. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2014;18(1):12-19.
- Shen X, Wu Y, Guan T, Wang X, Qian M, Lin M, *et al.* 2014. Association analysis of COMT/MTHFR polymorphisms and major depressive disorder in Chinese Han population. *J Affect Disord*. 2014;161:73-78.
- Suchanek R, Owczarek A, Kowalczyk M, Kucia K, Kowalski J. 2011. Association between C-281A and val66met functional polymorphisms of BDNF gene and risk of recurrent major

- depressive disorder in Polish population. *J Mol Neurosci*. 2011;43(3):524-530.
- Sun N, Yang CX, Liu ZF, Li XR, Xu Y, Zhang KR. 2016. Effects of polymorphisms of serotonin transporter promoter (5-HTTLPR) and brain derived neurotrophic factor gene (G196A rs6265) on the risk of major depressive disorder in the Chinese Han population. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(6):1852-1859.
- Szczepankiewicz A, Leszczyńska-Rodziewicz A, Pawlak J, Narozna B, Rajewska-Rager A, Wilkosc M, *et al*. 2014. FKBP5 polymorphism is associated with major depression but not with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2014;164:33-37.
- Tencomnao T, Thongrakard V, Phuchana W, Sritharathikhun T, Suttirat S. 2010. No relationship found between -1438A/G polymorphism of the serotonin 2A receptor gene (rs6311) and major depression susceptibility in a northeastern Thai population. *Genet Mol Res*. 2010;9(2):1171-1176.
- Traks T, Koido K, Balōtšev R, Eller T, Kōks S, Maron E, *et al*. 2015. Polymorphisms of IKBKE gene are associated with major depressive disorder and panic disorder. *Brain Behav*. 2015;5(4):e00314.
- Ueda I, Kakeda S, Watanabe K, Yoshimura R, Kishi T, Abe O, *et al*. 2016. Relationship between G1287A of the NET Gene Polymorphisms and Brain Volume in Major Depressive Disorder: A Voxel-Based MRI Study. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150712.
- Viikki M, Kampman O, Illi A, Setälä-Soikkeli E, Anttila S, Huuhka M, *et al*. 2010. TPH1 218A/C polymorphism is associated with major depressive disorder and its treatment response. *Neurosci Lett*. 2010;468(1):80-84.
- Wang L, Shi C, Zhang K, Xu Q. 2014. The gender-specific association of EHD3 polymorphisms with major depressive disorder. *Neurosci Lett*. 2014;567:11-14.
- Wang P, Yang Y, Yang X, Qiu X, Qiao Z, Wang L, *et al*. 2015. CREB1 gene polymorphisms combined with environmental risk factors increase susceptibility to major depressive disorder (MDD). *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(1):906-913.
- Wang Y, Liu X, Yu Y, Han Y, Wei J, Collier D, *et al*. 2012. The role of single nucleotide polymorphism of D2 dopamine receptor gene on major depressive disorder and response to antidepressant treatment. *Psychiatry Res*. 2012;200(2-3):1047-1050.
- Wang Y, Yang Y, Hui L, Tie C, Li F, Xu ZQ, *et al*. 2013. A neuropeptide Y variant (rs16139) associated with major depressive disorder in replicate samples from Chinese Han population. *PLoS One*. 2013;8(2):e57042.
- Wang YJ, Li H, Yang YT, Tie CL, Li F, Xu ZQ, *et al*. 2013. Association of galanin and major depressive disorder in the Chinese Han population. *PLoS One*. 2013;8(5):e64617.
- World Health Organization. 2017. *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates*. Geneva: World Health Organization

Tabel 1 Polimorfisme Gen yang Telah Diteliti

Negara	Peneliti	Tahun	Sampel	Gen	Polimorfisme	Asosiasi
Belanda	Peyrot, et al. ⁴	2013	n=3323 (1698 C, 1625 MDD)	SLC6A4	rs4795541	Tidak ditemukan hubungan antara polimorfisme gen dengan prevalensi MDD
Estonia	Koido, et al. ⁶	2010	n=668 (356 C, 312 MDD)	IKBKE	rs1539243	Polimorfisme gen ini ditemukan berhubungan dengan MDD
	Koido, et al. ⁸	2012	n=779 (384 C, 395 MDD)	LSAMP	rs4831089	Ditemukan hubungan yang bermakna antara polimorfisme gen ini dengan MDD
					rs1461131	
					rs16824691	Polimorfisme gen ini ditemukan memiliki sifat protektif terhadap MDD
Finlandia	Traks, et al. ⁷	2015	n=780 (389 C, 391 MDD)	IKBKE	rs9874470	
					rs2274902	Ditemukan hubungan yang bermakna antara polimorfisme gen ini dengan MDD terutama pada pasien wanita
	Viikki, et al. ⁹	2010	n=612 (395 C, 217 MDD)	TPH1	rs1930437	
					rs1800532	Polimorfisme gen ini diketahui berhubungan dengan risiko MDD
Inggris	Illi, et al. ¹⁰	2013	n=472 (386 C, 86 MDD)	BDNF	rs11030101	Tidak ditemukan hubungan antara polimorfisme gen ini dengan MDD
					rs61888800	
	McFarquhar, et al. ¹¹	2014	n=1220 (571 C, 649 MDD)	TOMM40	rs2075650	Polimorfisme gen ini dapat menjadi faktor risiko terjadinya MDD
Italia	Legge, et al. ¹²	2015	n=153 (74 C, 79 MDD)	BDNF	rs6265	Polimorfisme gen ini mendukung hipotesis neurotropik MDD
	Minelli, et al. ¹³	2012	n=897 (375 C, 522 MDD)	PCLO	rs2522833	Polimorfisme gen ini ditemukan meningkatkan risiko MDD
Jepang	Numata, et al. ¹⁴	2009	n=521 (348 C, 173 MDD)	PCNT	rs3788265	Ditemukan hubungan yang bermakna antara polimorfisme gen ini dengan MDD
					rs2073376	
	Fujii, et al. ¹⁹	2011	n=1798 (1130 C, 668 MDD)	NGFR	rs2073380	
					rs2072446	Polimorfisme gen ini diketahui dapat menurunkan risiko terhadap perkembangan MDD pada wanita
	Fujii, et al. ¹⁷	2012	n=1731 (1100 C, 631 MDD)	ABCB1	rs1045642	Polimorfisme gen ini diketahui berperan dalam perkembangan MDD
Negara	Peneliti	Tahun	Sampel	Gen	Polimorfisme	Asosiasi
Jepang	Ishitobi, et al. ¹⁵	2012	n=458 (285 C, 173 MDD)	CRHR1	rs110402	Polimorfisme gen ini ditemukan berhubungan dengan MDD

				CRHR2	rs242924 rs3779250	
	Onodera, et al. ¹⁸	2015	n=930 (643 C, 287 MDD)	OXTR	rs2254298 rs53576	Tidak ditemukan hubungan antara polimorfisme gen dengan MDD
	Ueda, et al. ¹⁶	2016	n=78 (48C, 30 MDD)	SLC6A2	rs5569	Polimorfisme gen ini berhubungan dengan peningkatan risiko MDD
Korea	Chiesa, et al. ²⁰	2012	n=315 (170 C, 145 MDD)	GRIA2	rs4302506 rs4403097	Polimorfisme gen ini berhubungan dengan perubahan volume prefrontal cortex dan diyakini memiliki keterkaitan dengan manifestasi MDD
Polandia	Borkowska, et al. ²²	2011	n=300 (206 C, 94 MRD)	ILB	rs1143627 rs16944	Polimorfisme gen ini dapat berhubungan dengan usia timbulnya MDD
	Suchanek, et al. ²³	2011	n=334 (218 C, 116 MRD)	BDNF	rs28383487 rs6265	Polimorfisme gen ini berhubungan dengan terjadinya MRD
	Szczepankiewicz, et al. ²¹	2014	n=960 (742 C, 218 MDD)	FKBP5	rs9470080 rs1360780 rs4713916 rs9296158 rs9394309	Polimorfisme gen ini meningkatkan risiko MRD pada pasien yang memiliki polimorfisme spesifik pada rs6265
Portugis	Santos, et al. ²⁴	2014	n=240 (160 C, 80 MDD)	ABCB1	rs1128503 rs2032582 rs1045642	Polimorfisme gen ini ditemukan berhubungan dengan peningkatan risiko MRD pada pria
Slovakia	Mahmood, et al. ²⁵	2016	n=318 (207 C, 111 MDD)	IGFBP-3 EGF	rs2854746 rs4444903	Polimorfisme gen ini ditemukan berinteraksi dengan rs6198 pada gen NR3C1 dan mengatur risiko MDD
				TP53	rs1042522	Polimorfisme gen ini diketahui berhubungan dengan MDD
Negara	Peneliti	Tahun	Sampel	Gen	Polimorfisme	Asosiasi
Thailand	Tencomnao, et al. ²⁷	2010	n=363 (183 C, 180 MDD)	HTR2A	rs6311	Tidak ditemukan hubungan antara polimorfisme gen dengan risiko MDD
	Pattarachotananant, et al. ²⁶	2010	n=383 (205 C, 178 MDD)	SLC6A3	rs40184	Polimorfisme gen ini memiliki kecenderungan berhubungan dengan peningkatan risiko MDD

Tiongkok	Liu, et al. ²⁸	2012	n=1067 (486 C, 581 MDD)	GSK3 β	rs6438552	Polimorfisme gen ini dapat menjadi faktor yang meningkatkan kerentanan terhadap MDD
	Wang, et al. ³⁸	2012	n=878 (475 C, 403 MDD)	DRD2	rs1076562 rs2440390 rs2734833	Polimorfisme gen ini diketahui berhubungan dengan MDD
	Chen, et al. ⁴⁰	2012	n=2279 (1140 C, 1139 MDD)	ERBB4	rs10207288 rs2371276 rs839523 rs839511 rs707284	Tidak ditemukan hubungan antara polimorfisme gen dengan MDD
	He, et al. ³⁹	2013	n=338 (224 C, 114 MDD)	DRD2	rs1799732 rs6277 rs1800497	Polimorfisme gen kurang relevan sebagai indikator risiko MDD
	Liu, et al. ³⁷	2013	n=528 (272 C, 256 MDD)	CRHR1	rs242939	Polimorfisme gen ini berhubungan dengan terjadinya kekambuhan MDD setelah terjadinya kejadian tidak mengenakkan
	Wang, et al. ³⁴	2013	n=1373 (673 C, 700 MDD)	GAL	rs694066	Polimorfisme gen ini berkaitan erat dengan terjadinya MDD terutama pada wanita
	Wang, et al. ³²	2013	n=1373 (673 C, 700 MDD)	NPY	rs16139	Polimorfisme gen ini berkaitan erat dengan terjadinya MDD
	Hua, et al. ²⁹	2014	n=590 (485 C, 105 MDD)	CRY1	rs2287161	Berhubungan dengan kerentanan terhadap MDD
				TEF	rs738499	Berhubungan dengan kerentanan terhadap MDD
	He, et al. ³³	2014	n=2280 (1235 C, 1045 MDD)	CACNA1C	rs1006737	Ditemukan hubungan yang bermakna antara polimorfisme gen ini dengan MDD
	Wang, et al. ³⁵	2014	n=972 (455 C, 517 MDD)	EHD3	rs619002 rs644926	Polimorfisme gen ini berhubungan dengan MDD pada wanita
Negara	Peneliti	Tahun	Sampel	Gen	Polimorfisme	Asosiasi
Tiongkok	Shen, et al. ³¹	2014	n=587 (219 C, 368 MDD)	COMT	rs165599	Polimorfisme gen ini diperkirakan meningkatkan kemungkinan seseorang terkena MDD
				MTHFR	rs1801133	Polimorfisme gen ini diperkirakan meningkatkan kemungkinan seseorang terkena MDD
	Wang, et al. ³⁶	2015	n=1172 (586 C, 586 MDD)	CREB1	rs6740584 rs11904814	Meningkatkan risiko MDD pada pecandu minuman beralkohol dan korban kekerasan pada anak Meningkatkan risiko MDD pada pecandu minuman beralkohol

					rs2253206	
					rs2551941	
	Sun, et al. ⁵	2016	n=871 (412 C, 459 MDD)	SLC6A4 BDNF	rs4795541 rs6265	Berhubungan dengan kerentanan terhadap MDD Terdapat interaksi dengan polimorfisme 5-HTTLPR yang meningkatkan kerentanan terhadap MDD
	Li, et al. ³⁰	2015	n=2280 (1235 C, 1045 MDD)	ACSM1	rs163234	Polimorfisme gen ini ditemukan berhubungan signifikan dengan MDD
	Chen, et al. ⁴¹	2016	n=2280 (1235 C, 1045 MDD)	SP4	rs1018954 rs10233357 rs2073534 rs2107448 rs2285941 rs3735440 rs40245 rs10255890 rs6461563	Tidak ditemukan hubungan antara polimorfisme gen dengan MDD
Turki	Cumurcu, et al. ⁴²	2013	n=176 (96 C, 80 MDD)	GPX1	rs1050450	Ditemukan hubungan yang bermakna antara polimorfisme gen ini dengan MDD
	Ozbey, et al. ⁴³	2014	n=124 (70 C, 54 MDD)	ABCB1	rs1045643	Polimorfisme gen ini diketahui berperan dalam perkembangan MDD

C = Control; MDD = Major Depressive Disorder; MRD = Major Recurrent Depression