



Aspek Neurobiologi dan *Neuroimaging* Bunuh Diri

Dian Oktaria Safitri, AAAAA. Kusumawardhani

Departemen Medik Ilmu Kesehatan Jiwa, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Ciptomangunkusumo, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Sejumlah 50% pelaku bunuh diri pernah melakukan percobaan bunuh diri sebelumnya. Sulitnya prediktor klinis dan tidak terdapatnya *biomarker* spesifik, menyulitkan prediksi perilaku bunuh diri. Perkembangan neurobiologi dan *neuroimaging* dapat memprediksi terjadinya upaya bunuh diri.

Kata kunci: Bunuh diri, neurobiologi, *neuroimaging*

ABSTRACT

Fifty percent individuals who committed suicide have previously conducted suicide attempts. Rare clinical predictors and the absence of specific biomarkers, lead to difficulties in predicting suicidal behavior. Neurobiology and neuroimaging may predict the occurrence of suicide. Dian Oktaria Safitri, AAAAA. Kusumawardhani. Neurobiological and Neuroimaging Aspects of Suicide.

Keywords: Neurobiology, neuroimaging, suicide

PENDAHULUAN

WHO (*World Health Organization*) memperkirakan sekitar 800.000 individu melakukan bunuh diri setiap tahun.¹ Artinya setiap 4 detik, satu orang meninggal karena bunuh diri. ¹ Menurut data WHO, pada tahun 2016 tercatat kematian karena bunuh diri menempati peringkat kedua setelah kecelakaan lalu lintas.¹ Secara epidemiologis, bunuh diri dan upaya bunuh diri merupakan masalah besar kesehatan masyarakat.⁴ Sebesar 79% kejadian bunuh diri terjadi di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah. Bunuh diri disebutkan sebagai penyebab utama ketiga kejadian kematian pada usia 15-19 tahun.¹ Pada tahun 2018, bunuh diri merupakan penyebab kematian ketiga pada usia 10-24 tahun.¹ Diperkirakan di Indonesia terdapat sekitar 4,3% kasus bunuh diri per 100.000 populasi.¹ Sekitar 20% kasus bunuh diri secara global disebabkan oleh pestisida, metode lain adalah gantung diri dan menggunakan senjata api.¹

Meskipun terdapat banyak faktor risiko klinis untuk terjadinya bunuh diri, sampai saat ini tidak ada prediktor klinis dan *biomarker* spesifik yang benar-benar membantu menentukan seseorang akan melakukan percobaan bunuh diri.² Diatesis *stress model* mendeskripsikan salah satu faktor terjadinya percobaan bunuh diri adalah karena interaksi antara stresor dan kerentanan terhadap perilaku bunuh diri.³ Lebih dari 90% individu yang melakukan bunuh diri, sebelumnya mengalami gangguan jiwa.¹ Disebutkan bahwa 30%-40% pasien depresi berat dan 50% pasien bipolar melakukan percobaan bunuh diri untuk mengakhiri hidup.⁵⁻⁷ Faktor risiko terkait perilaku bunuh diri salah satunya adalah kerentanan terhadap stresor.⁸ Sekitar 50% individu yang bunuh diri pernah berupaya untuk melakukan percobaan bunuh diri sebelumnya.⁹ Faktor risiko neurobiologis juga merupakan faktor predisposisi bunuh diri.⁸ Faktor risiko lain adalah perilaku impulsif agresif, stres, dan pelecehan pada masa kanak-kanak.¹⁰ Para peneliti berusaha menjelaskan

etiologi bunuh diri dari aspek neurobiologi dan neuroimaging.¹¹⁻¹³

BUNUH DIRI

Perilaku bunuh diri, ide bunuh diri, upaya bunuh diri, dan *completed suicide* merupakan kontinum dari perilaku *self harming behaviour*. Perilaku bunuh diri termasuk sebuah konsep kecenderungan, pikiran, atau tindakan yang merugikan diri sendiri atau mengancam jiwa. Perilaku bunuh diri dapat berupa ide bunuh diri, upaya bunuh diri, dan *completed suicide*.^{14,15}

Berdasarkan data WHO, metode yang banyak digunakan oleh penduduk di wilayah Asia adalah gantung diri (23% di Hongkong, 69% di Jepang, 9% di Kuwait, kecuali laki-laki di Hongkong lebih banyak menggunakan metode menjatuhkan diri dari gedung tinggi). Di negara Asia lainnya, perempuan lebih banyak menggunakan metode gantung diri seperti di Korea Selatan (26%) dan di Jepang (60%). Secara keseluruhan, di Asia lebih banyak



digunakan metode bunuh diri, gantung diri, dan meminum racun.^{16,17}

Gangguan jiwa merupakan salah satu faktor utama penyebab bunuh diri; lebih dari 90% kasus bunuh diri dan percobaan bunuh diri disebutkan memiliki gangguan psikiatri.¹⁸ Faktor risiko perilaku bunuh diri dapat karena adanya gangguan psikiatri, masalah psikososial, sosial ekonomi seperti pengangguran, interaksi genetik dan lingkungan. Perilaku bunuh diri juga dihubungkan dengan kelainan sistem serotonergik, hiperaktif aksis HPA, hiperaktif nonadrenergik, dopaminergik, glutamatergik, dan disfungsi sistem GABA; adanya kelainan sel glial, kegagalan sinyal, dan mikrogliosis berperan dalam neurobiologi bunuh diri.¹⁹

NEUROBIOLOGI

A. Sistem Neurotransmitter

Serotonin

Sistem serotonin disebutkan berhubungan dengan perilaku bunuh diri dan ide bunuh diri. Serotonin juga dikaitkan dengan gangguan depresi dan perilaku agresif atau impulsif, dua hal ini berkaitan dengan bunuh diri dan menjadi salah satu faktor pendukung untuk terjadinya bunuh diri.¹⁹

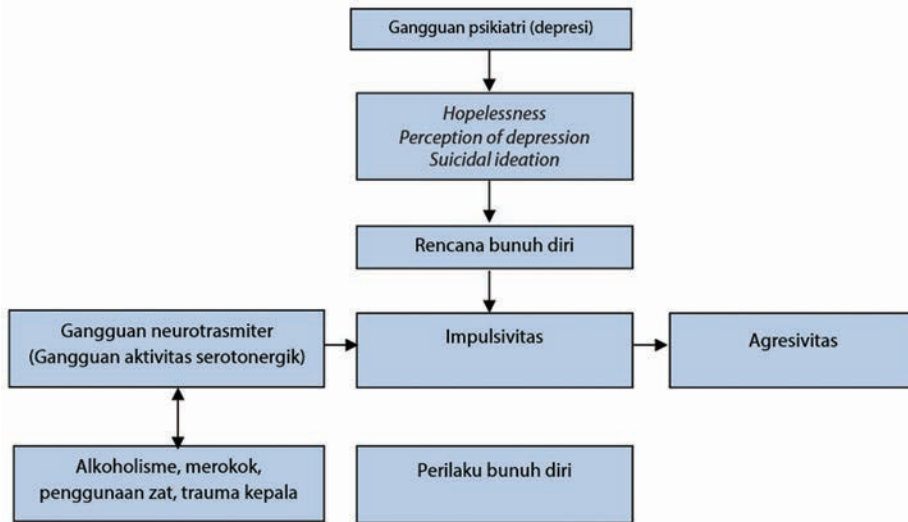
Kejadian bunuh diri berhubungan dengan serotonin, triptofan hidroxilase 2 (2TPH), ekspresi gen, protein neuron, serta peningkatan konsentrasi serotonin di batang otak.²¹ Disebutkan juga terdapat defisiensi sistem noradrenergik di lokus *coeruleus* pada pasien yang bunuh diri.² 5-HT memainkan

peran utama dalam neurobiologi perilaku bunuh diri.²² Abnormalitas sistem 5-HT ditemukan pada korteks prefrontal, korteks ventral prefrontal, hipotalamus, dan batang otak orang yang meninggal karena bunuh diri.²³ Studi pengukuran kadar 5-HT, yaitu *5-hydroxyindoleacetic acid* (5-HIAA) dalam cairan serebrospinal (CSF), analisis sub tipe reseptor 5-HT dalam *platelet*, dan studi postmortem pada otak, serta stimulasi endokrin mendapatkan penurunan 5-HT pada korteks prefrontal pasien dengan riwayat percobaan bunuh diri dan peningkatan ikatan imipramin di hipokampus.^{24,25} Rendahnya 5-HIAA di cairan serebrospinal dihubungkan dengan agresivitas dan impulsivitas.²⁶ Postulat biokimia ini kemudian dianggap sebagai prediktor percobaan bunuh diri. Hubungan antara impulsivitas dan penurunan fungsi serotonin memunculkan hipotesis bahwa kekurangan fungsi serotonergik mengakibatkan peningkatan impulsivitas dan agresivitas termasuk agresi perilaku bunuh diri.⁴

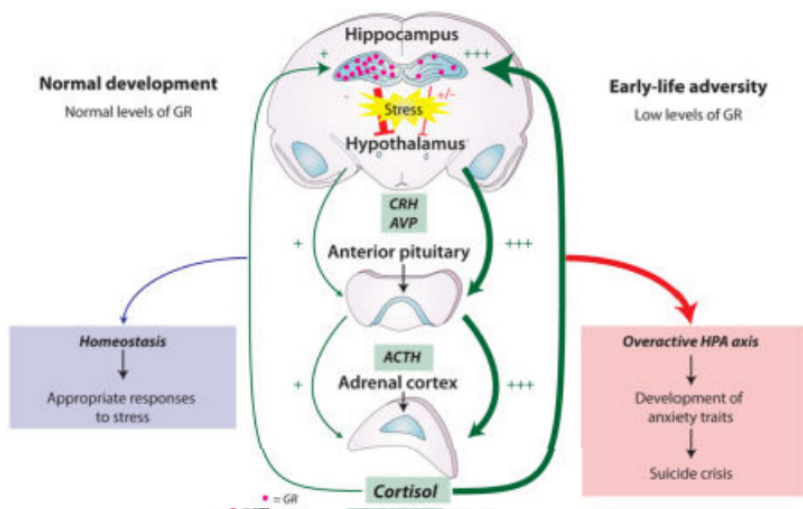
Norepinefrin

Berdasarkan pemeriksaan sistem adrenergik pada darah, urin, dan cairan serebrospinal pasien bunuh diri didapatkan turunnya kadar katekolamin. Bukti utama bahwa bunuh diri melibatkan mekanisme noradrenergik adalah metabolit norepinefrin *3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol* (MHPG) yang ditemukan di dalam cairan serebrospinal pasien bunuh diri. Disebutkan juga bahwa MHPG yang rendah memprediksi ada risiko bunuh diri dan semakin rendah MHPG semakin kuat upaya bunuh diri yang akan dilakukan.²⁷

Norepinefrin dan katekolamin disebutkan berhubungan dengan respons stres tubuh dan berperan dalam munculnya psikopatologi dan perilaku bunuh diri.²⁸ Pada korban bunuh diri ditemukan juga peningkatan ekspresi mRNA reseptor alfa-2 adrenergik,²⁹ juga ditemukannya konsentrasi norepinefrin tinggi di hipokampus.³⁰ Rendahnya kadar norepinefrin dalam darah dapat memberikan efek protektif terhadap perkembangan perilaku agresivitas dan impulsivitas masa kanak-kanak dan dewasa muda pada laki-laki.³¹ Enzim tirosin hidrosilase (TH), atau reseptor norepinefrin, terutama reseptor a-adrenergik dan reseptor b-adrenergik, ditemukan di jaringan perifer atau otak postmortem pasien bunuh diri.¹⁹



Bagan 1. Model perilaku bunuh diri²⁰
(Sumber: Petteri S. Suicidal ideation and attempts among psychiatric patients with major depressive disorder. National Public Health Institute. 2006;1:24.)



Gambar 1. Pengaruh *early life adversity* pada munculnya upaya bunuh diri^{40,41}



Dopamin

Peningkatan konsentrasi dopamin berhubungan dengan perilaku agresif dan dihubungkan dengan upaya bunuh diri atau *suicide completions*.³² Disfungsi dopaminergik berhubungan dengan terjadinya upaya bunuh diri, dan lebih khusus lagi bahwa respons hormon pertumbuhan pada *apomorphine* melalui reseptor D2 mendukung peran reseptor D2 secara biologi untuk terjadinya *completed suicide*.³³ Pasien depresi dengan riwayat percobaan bunuh diri menunjukkan pengurangan respons hormon pertumbuhan terhadap *apomorphine* dibandingkan pasien yang tidak mencoba bunuh diri.³³ Terdapat penurunan pengikatan transporter dopamin dan peningkatan rasio D2 dan D3 pada amigdala pasien depresi, juga terdapat perubahan pada jalur dopaminergik pada pasien gangguan *mood* dan bunuh diri.^{34,35}

Ketidakeimbangan pengikatan reseptor D1 dan D dalam bunuh diri dapat dipengaruhi oleh efek *early life adversity* (ELA) dan *dopamine transporter* (DAT) serta keseimbangan D1.³⁶ Ketidakeimbangan *level* D1 dan DAT pada ELA yang terpajan memungkinkan tidak hanya untuk risiko terjadinya bunuh diri tetapi juga untuk penyalahgunaan zat.³⁷

Striatum dopamin juga dapat terganggu karena faktor lingkungan hingga menyebabkan bunuh diri, seperti pada *early life adversity* (ELA).³⁸ Pelepasan dopamin di striatum berkaitan dengan kurangnya perawatan orangtua dan peningkatan respons kadar kortisol pada stresor psikososial.³⁹

Glutamatergic and GABAergic

Beberapa penelitian menunjukkan perubahan *genome-wide transcriptional* yang berhubungan dengan depresi dan bunuh diri.^{42,43} Disregulasi ekspresi gen pada glutamatergik dan pensinyalan GABAergic pada korteks prefrontal, hipokampus, dan singuli anterior juga ditemukan pada pasien bunuh diri.^{42,43} Terdapat hubungan antara bunuh diri dan gen G2 reseptor GABA, GABRG. Gen tersebut juga ditemukan pada pasien skizofrenia dan riwayat penggunaan zat dengan upaya bunuh diri.⁴⁴ Kepadatan reseptor AMPA (*receptor ionotropic receptor for glutamate*) juga dapat meningkat di *nucleus caudatus* pada pasien bunuh diri.⁴⁵

Penelitian lain menunjukkan terjadi metilasi

pada reseptor GABA dan *downregulation* pada pasien bunuh diri.⁴⁶ Studi lain melaporkan bahwa perubahan pada transmisi GABAergic korban bunuh diri akibat perubahan dalam siklus sintesis glutamat GABA.⁴⁷ Choudary, dkk.⁴³ dan Seueira dkk.⁴², berpendapat ada peningkatan regulasi reseptor subunit GABA A, khususnya GABA alfa-1 dan GAB beta-3 di area kortikal serebral pada pasien yang melakukan bunuh diri. Lee, dkk. menemukan peningkatan kadar GABA pada cairan serebrospinal pasien gangguan kepribadian dengan perilaku bunuh diri.⁴⁸

B. Neuroendokrin

Hypothalamus Pituitary Adrenal (HPA) Axis

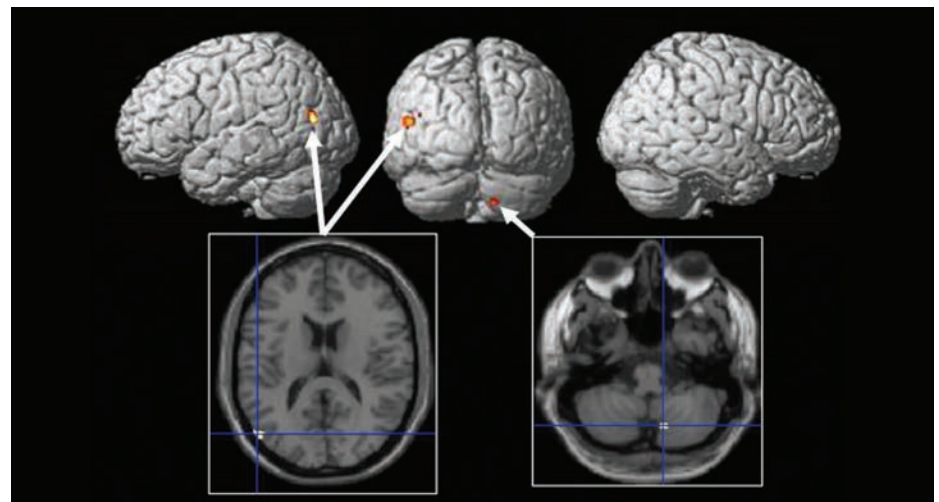
HPA axis merupakan bagian neuroendokrin utama dalam sistem pengelolaan stres pada manusia. Disfungsi sistem HPA axis ini telah terbukti memiliki hubungan dengan depresi dan bunuh diri.^{49,50} Berdasarkan data post-mortem, pada pasien depresi dan bunuh diri ditemukan hiperaktivitas *corticotropin releasing hormone* (CRH) di nukleus paraventricular

hipotalamus⁵¹⁻⁵³, peningkatan ekspresi CRH di CSF,⁵⁴ serta terdapat lebih sedikit ikatan CRH di korteks frontal,⁵⁵ penurunan ekspresi reseptor glukokortikoid di hipokampus⁵⁶ dan peningkatan *proopiomelanocortin* POMC di sel hipofisis kortikotropik pada bunuh diri.⁵⁷ Pada *suicide completers* juga ditemukan peningkatan berat kelenjar adrenal dan hipertrofi kortikal.^{58,59} Terjadi peningkatan pelepasan hormon kortikotropin di *locus coeruleus*, korteks prefrontal dorsolateral (DLPFC) dan korteks prefrontal ventromedial (VMPFC), penurunan pelepasan kortikotropin pada kompleks dorsovagal pada bunuh diri,^{60,61} serta terjadi peningkatan CRH di hipotalamus korban bunuh diri.⁶²

C. Neuroimaging

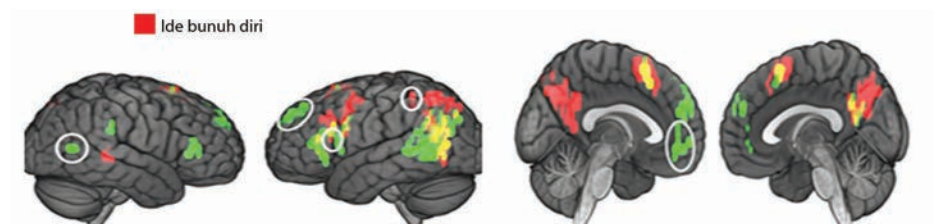
A.MRI (Magnetic Resonance Imaging) Struktural

Pada pasien yang pernah melakukan bunuh diri didapatkan berkurangnya kepadatan volume materi abu-abu di beberapa bagian otak seperti prefrontal korteks,



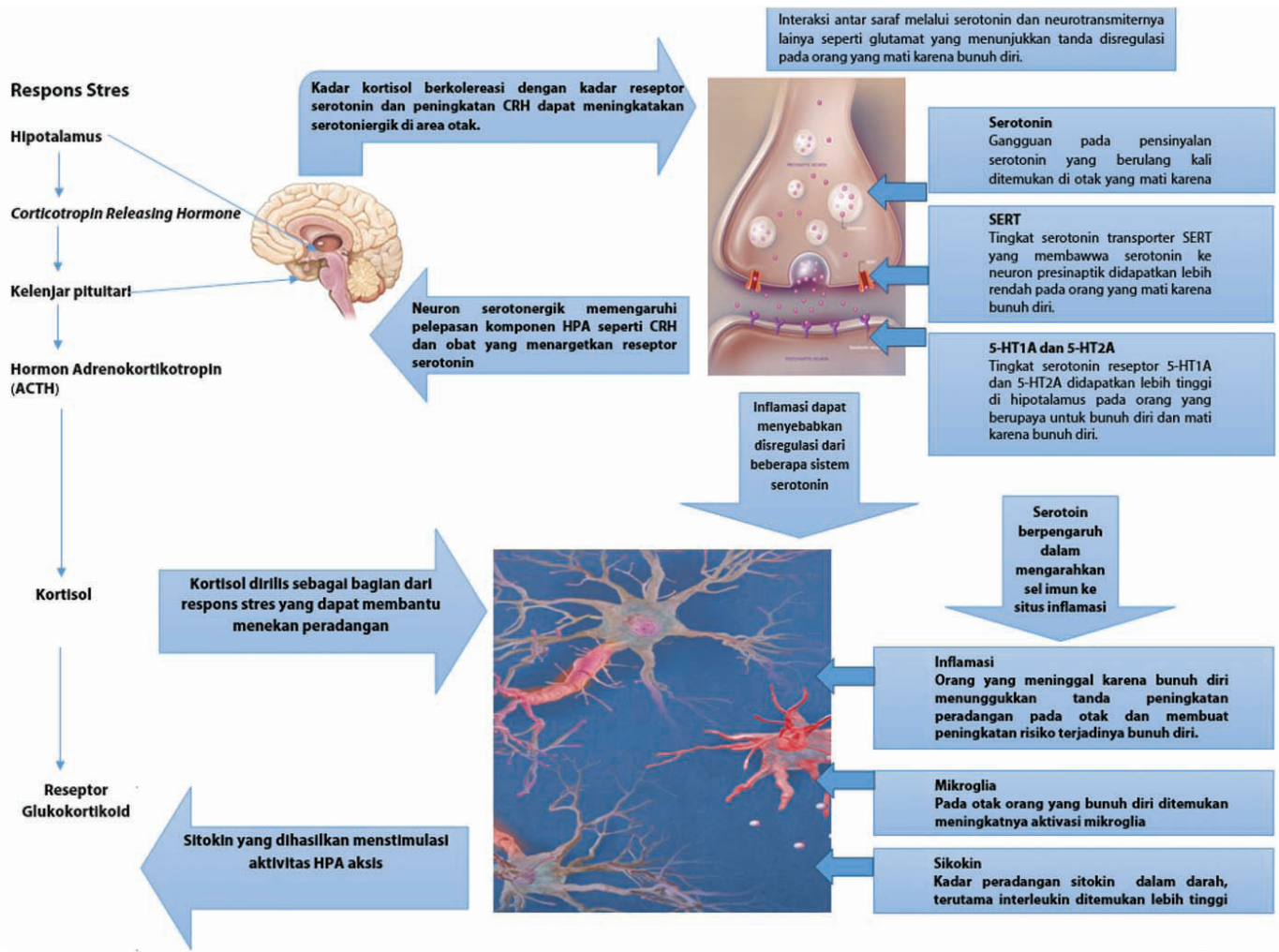
Gambar 2. Regio girus angular sinistra dan otak kecil dekstra pada pasien depresi berat dengan riwayat upaya bunuh diri menunjukkan penurunan volume *gray matter*.

(Sumber: Lee YJ, Kim S, Gwak AR, Kim SJ, Kang SG, Na KS, et al. Decreased regional gray matter volume in suicide attempters compared to suicide non-attempters with major depressive disorders. *Compr Psychiatry*. 2016;67:59–65)



Gambar 3. Fungsional MRI pasien dengan ide bunuh diri.

(Sumber: Just MA, Pan L, Cherkassky VL, et al. Machine learning of neural representations of suicide and emotion concepts identifies suicidal youth. *Nat Hum Behav*. 2017;1(12):911–9)



Bagan 2. Bagan bunuh diri.

Sumber: Offord C. The neurobiology of Suicide. The Scientist.⁽⁶³⁾

temporal,⁶⁴⁻⁶⁶ parietal,^{65,66} korteks oksipital,⁶⁵ putamen, striatum,⁶⁷ nukleus lentiform,^{66,68} insula, otak tengah, dan serebelum otak korban bunuh diri.⁶⁶ Pada pasien depresi yang mencoba bunuh diri juga didapatkan volume substansi alba mengecil di area frontal dan parietal, kapsula eksternal, otak tengah, dan serebelum.⁶⁶ Pada individu dengan percobaan bunuh diri ditemukan hiperintensitas area subkorteks,^{69,70} *deep white matter*,^{71,72} dan periventrikular.^{71,73} Individu yang menunjukkan hiperintensitas, 4,7 hingga 8 kali lebih cenderung untuk melakukan usaha bunuh diri dibandingkan mereka yang tidak memiliki hiperintensitas.⁷⁰⁻⁷³ Hiperintensitas dapat memprediksi usaha untuk bunuh diri.⁸

B.MRI (Magnetic Resonance Imaging) Fungsional

MRI Fungsional menggunakan tingkat oksigenasi darah sebagai ukuran aktivitas otak.

Pada individu dengan percobaan bunuh diri, tampak aktivitas lebih besar di korteks orbito frontal dan korteks singula anterior.⁷⁴ Terdapat juga aktivitas yang lebih besar di lateral kanan korteks orbito frontal dan penurunan aktivitas di frontal superior dekstra pada individu dengan percobaan bunuh diri.⁷⁴ Pasien dengan ide bunuh diri juga memiliki respons aktivitas yang besar di korteks singulat anterior dekstra dan di otak kecil dekstra.⁷⁵

C. Positron Emission Tomography (PET) Scan

Sebagian besar hasil *PET scan* individu dengan percobaan bunuh diri, berhubungan dengan sistem serotonergik di otak karena neurotransmitter ini konsisten berhubungan dengan kejadian bunuh diri dan bunuh diri non-fatal.⁷⁶ Tiga studi yang menggunakan PET melaporkan bahwa ikatan *transporter* serotonin lebih rendah pada pasien depresi berat.⁷⁷ Pada pasien depresi yang bunuh diri

ditemukan ikatan 5-HTT yang lebih rendah di otak tengah, sedangkan pada pasien depresi yang tidak memiliki upaya dan ide bunuh diri tidak terdapat gangguan di korteks prefrontal dan *anterior cingulate cortex*.⁷⁷ Studi lain⁷⁸ juga melaporkan terdapat ikatan yang rendah di otak tengah dan talamus pasien dengan percobaan bunuh diri. Pada PET, didapatkan ikatan 5-HTT yang lebih rendah di otak tengah dan pons pada pasien dengan percobaan bunuh diri.⁷⁹

SIMPULAN

Perilaku bunuh diri berhubungan dengan faktor-faktor risiko klinis psikologis ataupun *endophenotypes*. Studi *neuroimaging* menyatakan bahwa perilaku bunuh diri memberikan informasi penting terkait dengan risiko bunuh diri. Faktor neurobiologi yang mendasari terkait perilaku bunuh diri dapat membantu klinisi mengidentifikasi pilihan perawatan yang tepat.



DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global Health Observatory. Geneva: World Health Organization; 2018. who.int/gho/database/en/. Accessed March 21, 2019.
2. Costanza A, D'Orta I, Perroud N, Burkhardt S, Malafosse A, Mangin P, et al. Neurobiology of suicide: Do biomarkers exist? *Int J Legal Med.* 2014; 128(1):73–82.
3. Van Heeringen K. Stress-diathesis model of suicidal behavior. In: Dwivedi Y, ed. *The neurobiological basis of suicide*. Boca Raton: CRC Press, 2012: 113–25.
4. Bachmann S. Epidemiology of suicide and the psychiatric perspective. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(7):1–23.
5. Sokero TP, Melartin TK, Rytasala HJ, et al. Suicidal ideation and attempts among psychiatric patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatr.* 2003;64:1094–1100.
6. Valtonen H, Suominen K, Mantere O, et al. Suicidal ideation and attempts in bipolar I and II disorders. *J Clin Psychiatry.* 2005; 66:1456–62.
7. Malone KM, Haas GL, Sweeney JA, et al. Major depression and the risk of attempted suicide. *J Affect Disord.* 1995; 34:173–185.
8. Carballo JJ, Akamnonu CP, Oquendo MA. Neurobiology of suicidal behavior. An integration of biological and clinical findings. *Arch Suicide Res.* 2008; 12(2):93–110.
9. Ernst C, Mechawar N, Turecki G. Suicide neurobiology. *Prog Neurobiol.* 2009;89(4):315–33.
10. Pandey GN. Biological basis of suicide and suicidal behavior. *Bipolar Disord.* 2013;15 (5):524–41.
11. Van Heeringen K. The neurobiology of suicide and suicidality. *Canad J Psychiatr.* 2003; 48:292–300.
12. Jia Z, Huang X, Wu Q, et al. High-field magnetic resonance imaging of suicidality in patients with major depressive disorder. *Am J Psychiatry.* 2010; 167(11):1381–90.
13. Balcioglu YH, Kose S. Neural substrates of suicide and suicidal behaviour: from a neuroimaging perspective. *Psychiatry Clin Psychopharmacol.* 2018;0(0):1–15
14. Muehlenkamp J. Self-injurious behavior as a separate clinical syndrome. *Am J Orthopsychiatr* 2005;75(2):324-33
15. Klonsky E, May A, Glenn C. The relationship between nonsuicidal self-injury and attempted suicide: Converging evidence from four samples. *J Abnormal Psychol.* 2014;122 (1):231-37.
16. Jordans MJ, Kaufman A, Brenman NF, Adhikari RP, Luitel NP, Tol WA, Komproe I. Suicide in South Asia: A scoping review. *BMC Psychiatr* 2014;14:358.
17. Park S, Kim Y. Prevalence, correlates, and associated psychological problems of substance use in Korean adolescents. *BMC Public Health* 2016;16:79.
18. (Mann JJ, Apter A, Bertolode J, Beautrais A, Currier D, Haas A. Suicide Prevention strategies. A systematic review. *JAMA* 2005;294:2064-2074.)
19. Pandey GN. Biological basis of suicide and suicidal behavior. *Bipolar Disord.* 2013;15(5):524–41.
20. Sokero Petteri. Suicidal Ideation and Attempts Among Psychiatric Patients with Major Depressive Disorder. National Public Health Institute. 2006; 1; 24.
21. Bach H, Huang Y, Underwood MD, Dwork AJ, Mann JJ. Elevated Serotonin and 5-HIAA in the Brainstem and Lower Serotonin Turnover in the Prefrontal Cortex of Suicides NIH Public Access. 2015;68(3):127–30.
22. Menon, V., & Kattimani, S. (2015). Suicide and Serotonin: Making Sense of Evidence. *Indian J Psychological Med.* 2015; 37(3), 377–378.
23. Underwood MD, Kassir SA, Arango V. Neuron Density and Serotonin Receptor Binding in Prefrontal Cortex in Suicide. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2012; 15(4); 435-447.
24. Arango V, Underwood MD, Boldrini M, Tamir H, Kassir SA, Hsiung S et al. Serotonin 1A receptors, serotonin transporter binding and serotonin transporter mRNA expression in the brainstem of depressed suicide victims. *Neuropsychopharmacol.* 2001; 25:892-903
25. Mann JJ, Huang YY, Underwood MD, Kassir SA, Oppenheim S, Kelly TM et al. A serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) and prefrontal cortical binding in major depression and suicide. *Arch Gen Psychiatr.* 2000; 57:729-738.
26. Roggenbach J, Oerlinghausen BM, Franke L. Suicidality, impulsivity and aggression— is there a link to 5HIAA concentration in the cerebrospinal fluid?. *Psychiatr Res.* 2002; 193–206.
27. Lindqvist D, Janelidze S, Erhardt S, Träskman-Bendz L, Engström G, Brundin L: CSF biomarkers in suicide attempters – a principal component analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2011; 124 :52–61.
28. Currier D, Mann JJ. Stress, genes and the biology of suicidal behavior. *Psychiatr Clin North Am.* 2008;31(2):247–69.
29. Escribá PV, Ozaita A, García-Sevilla JA. Increased mRNA expression of alpha2A-adrenoceptors, serotonin receptors and mu-opioid receptors in the brains of suicide victims. *Neuropsychopharmacol.* 2004; 29:1512-1521.
30. Underwood MD, Mann JJ, Arango V. Serotonergic and noradrenergic neurobiology of alcoholic suicide. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004; 28(suppl 5):575-69S.
31. Sudol K, Mann JJ. Biomarkers of Suicide Attempt Behavior: Towards a Biological Model of Risk. *Curr Psychiatr Rep.* 2017; 19(6).
32. Rujescu D, Giegling I, Gietl A, et al. A functional single nucleotide polymorphism (V158M) in the COMT gene is associated with aggressive personality traits. *Biol Psychiatr.* 2003; 54:34– 39.
33. Pitchot W, Reggers J, Pinto E, Hansenne M, Fuchs S, Pirard S et al. Reduced dopaminergic activity in depressed suicides. *Psychoneuroendocrinol.* 2001; 26:331-335.
34. Ryding E, Ahnide JA, Lindström M, Rosén I, Träskman-Bendz L. Regional brain serotonin and dopamine transporter binding capacity in suicide attempters relate to impulsiveness and mental energy. *Psychiatr Res.* 2006; 148:195-203
35. Lindström MB, Ryding E, Bosson P, Ahnide JA, Rosén I, Träskman-Bendz L. Impulsivity related to brain serotonin transporter binding capacity in suicide attempters. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2004; 14:295-300.
36. Brake WG, Zhang TY, Diorio J, Meaney MJ, Gratton A. Influence of early postnatal rearing conditions on mesocorticolimbic dopamine and behavioural responses to psychostimulants and stressors in adult rats. *Eur J Neurosci.* 2004; 19: 1863–74
37. Andersen SL, Teicher MH. Desperately driven and no brakes: developmental stress exposure and subsequent risk for substance abuse. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009; 33: 516–524
38. Bruffaerts R, Demyttenaere K, Borges G, Haro JM, Chiu WT, Hwang I et al. Childhood adversities as risk factors for onset and persistence of suicidal behaviour. *Br J Psychiatr.* 2010; 197: 20–27
39. Pruessner JC, Champagne F, Meaney MJ, Dagher A. Dopamine release in response to a psychological stress in humans and its relationship to early life maternal care: a positron emission tomography study using [¹¹C]raclopride. *J Neurosci.* 2004; 24: 2825–2831.
40. Weaver IC, et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci.* 2004; 7:847–54. [PubMed: 15220929]



41. Roth TL, Lubin FD, Funk AJ, Sweatt JD. Lasting epigenetic influence of early-life adversity on the BDNF gene. *Biol Psychiatry*. 2009; 65:760–9. [PubMed: 19150054]
42. Sequeira A, et al. Global brain gene expression analysis links glutamatergic and GABAergic alterations to suicide and major depression. *PLoS One*. 2009; 4:e6585.
43. Choudary PV, et al. Altered cortical glutamatergic and GABAergic signal transmission with glial involvement in depression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102:15653–8.
44. Zai CC, Zai GC, Tiwari AK, Manchia M, de Luca V, Shaikh SA, et al. Association study of GABRG2 polymorphisms with suicidal behaviour in schizophrenia patients with alcohol use disorder. *Neuropsychobiol*. 2014;69(3):154–8.
45. Bondy B, Buettner A, Zill P. Genetics of suicide. *Mol Psychiatry*. 2006; 11:336–351
46. Poulter MO, et al: GABA A receptor promoter hypermethylation in suicide brain: implications for the involvement of epigenetic processes. *Biol Psychiatry* 2008;64:645–652.
47. Bernstein HG, et al: Disruption of glutamate-glutamine-GABA cycle significantly impacts on suicidal behaviour: survey of the literature and own findings on glutamine synthetase. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2013;12: 900–913.
48. Lee R, Petty F, Coccaro EF: Cerebrospinal fluid GABA concentration: relationship with impulsivity and history of suicidal behavior, but not aggression, in human subjects. *J Psychiatr Res* 2009; 43:353–359.
49. Turecki G, Ernst C, Jollant F, Labonté B, Mechawar N. The neurodevelopmental origins of suicidal behavior. *Trends Neurosci*. 2012; 35:14–23
50. Ernst C, Mechawar N, Turecki G. Suicide neurobiology. *Prog Neurobiol*. 2009; 89:315–333
51. Raadsheer FC, et al. Corticotropin-releasing hormone mRNA levels in the paraventricular nucleus of patients with Alzheimer's disease and depression. *Am J Psychiatr*. 1995; 152:1372–6.
52. Raadsheer FC, Hoogendijk WJ, Stam FC, Tilders FJ, Swaab DF. Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. *Neuroendocrinol*. 1994; 60:436–44.
53. Wang SS, Kamphuis W, Huitinga I, Zhou JN, Swaab DF. Gene expression analysis in the human hypothalamus in depression by laser microdissection and real-time PCR: the presence of multiple receptor imbalances. *Mol Psychiatr*. 2008; 13:786–99. 741.
54. Nemeroff CB, et al. Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science*. 1984; 226:1342–4.
55. Nemeroff CB, Owens MJ, Bissette G, Andorn AC, Stanley M. Reduced corticotropin releasing factor binding sites in the frontal cortex of suicide victims. *Arch Gen Psychiatr*. 1988; 45:577–9.
56. McGowan PO, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci*. 2009; 12:342–8. [PubMed: 19234457]
57. Lopez JF, et al. Localization and quantification of pro-opiomelanocortin mRNA and glucocorticoid receptor mRNA in pituitaries of suicide victims. *Neuroendocrinol*. 1992; 56:491–501.
58. Dumser T, Barocka A, Schubert E. Weight of adrenal glands may be increased in persons who commit suicide. *Am J Forensic Med Pathol*. 1998; 19:72–6. [PubMed: 9539397]
59. Szigethy E, Conwell Y, Forbes NT, Cox C, Caine ED. Adrenal weight and morphology in victims of completed suicide. *Biol Psychiatry*. 1994; 36:374–80. [PubMed: 7803598]
60. Merali Z, Du L, Hrdina P, Palkovits M, Faludi G, Poulter MO et al. Dysregulation in the suicide brain: mRNA expression of corticotropin releasing hormone receptors and GABA(A) receptor subunits in frontal cortical brain region. *J Neurosci*. 2004; 24:1478-1485.
61. Merali Z, Kent P, Du L, Hrdina P, Palkovits M, Faludi G et al. Corticotropin-releasing hormone, arginine vasopressin, gastrin-releasing peptide, and neuromedin B alterations in stress-relevant brain regions of suicides and control subjects. *Biol Psychiatry*. 2006; 59:594-602
62. Austin MC, Janosky JE, Murphy HA. Increased corticotropin-releasing hormone immunoreactivity in monoamine-containing pontine nuclei of depressed suicide men. *Mol Psychiatry*. 2003; 8:324-332.
63. Offord C. The neurobiology of suicide. *The Scientist*. 2020.
64. Aguilar EJ, Garcia-Marti G, Marti-Bonmati L, Lull JJ, Moratal D, Escarti MJ, et al. Left orbitofrontal and superior temporal gyrus structural changes associated to suicidal behavior in patients with schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(7):1673–6.
65. Benedetti F, Radaelli D, Poletti S, Locatelli C, Falini A, Colombo C, et al. Opposite effects of suicidality and lithium on gray matter volumes in bipolar depression. *J Affect Disord*. 2011;135(1–3): 139–47.
66. Hwang JP, Lee TW, Tsai SJ, Chen TJ, Yang CH, Lirng JF, et al. Cortical and subcortical abnormalities in late-onset depression with history of suicide attempts investigated with MRI and voxel-based morphometry. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2010;23 (3):171–84.
67. Dombrovski AY, Siegle GJ, Szanto K, Clark L, Reynolds CF, Aizenstein H. The temptation of suicide: striatal gray matter, discounting of delayed rewards, and suicide attempts in late-life depression. *Psychol Med*. 2012;42(6):1203–15.
68. Soloff PH, Pruitt P, Sharma M, Radwan J, White R, Diwadkar VA. Structural brain abnormalities and suicidal behavior in borderline personality disorder. *J Psychiatr Res*. 2012;46(4):516–25.
69. Ahearn EP, Jamison KR, Steffens DC, Cassidy F, Provenzale JM, Lehman A, et al. MRI correlates of suicide attempt history in unipolar depression. *Biol Psychiatry*. 2001;50(4):266–70.
70. Ehrlich S, Breeze JL, Hesdorffer DC, Noam GG, Hong X, Alban RL, et al. White matter hyperintensities and their association with suicidality in depressed young adults. *J Affect Disord*. 2005;86(2–3):281–7.
71. Ehrlich S, Noam GG, Lyoo IK, Kwon BJ, Clark MA, Renshaw PF. White matter hyperintensities and their associations with suicidality in psychiatrically hospitalized children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43(6):770–6.
72. Pompili M, Ehrlich S, De Pisa E, Mann JJ, Innamorati M, Cittadini A, et al. White matter hyperintensities and their associations with suicidality in patients with major affective disorders. *Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2007;257(8):494–9.
73. Pompili M, Innamorati M, Mann JJ, Quendo MA, Lester D, Del Casale A, et al. Periventricular white matter hyperintensities as predictors of suicide attempts in bipolar disorders and unipolar depression. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(6):1501–7.
74. Jollant F, Lawrence NS, Giampietro V, Brammer MJ, Fullana MA, Drapier D, et al. Orbitofrontal cortex response to angry faces in men with histories of suicide attempts.

TINJAUAN PUSTAKA



- Am J Psychiatry. 2008;165 (6):740–8.
75. Pan LA, Batezati-Alves SC, Almeida JR, Segreti A, Akkal D, Hassel S, et al. Dissociable patterns of neural activity during response inhibition in depressed adolescents with and without suicidal behavior. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(6): 602–11.
 76. Cannon DM, Ichise M, Fromm SJ, Nugent AC, Rollis D, Gandhi SK, et al. Serotonin transporter binding in bipolar disorder assessed using [11C]DASB and positron emission tomography. *Biol Psychiatry*. 2006;60(3):207–17.
 77. Miller JM, Hesselgrave N, Ogden RT, Sullivan GM, Oquendo MA, Mann JJ, et al. Positron emission tomography quantification of serotonin transporter in suicide attempters with major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2013;74(4):287–95.
 78. Yeh Y-W, Ho P-S, Chen C-Y, Kuo S-C, Liang C-S, Ma K-H, et al. Incongruent reduction of serotonin transporter associated with suicide attempts in patients with major depressive disorder: a positron emission tomography study with 4-[18F]-ADAM. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015;18(3):pyu065.
 79. Nye JA, Purselle D, Plisson C, Voll RJ, Stehouwer JS, Votaw JR, et al. Decreased brainstem and putamen SERT binding potential in depressed suicide attempters using [11C]-zient PET imaging. *Depress Anxiety*. 2013;30(10):902–7.

CME for Doctor
Get the Knowledge and SKP for free

