



Aspek Farmakogenomik Pada Polimorfisme Gen C957T Pasien Skizofrenia Dengan Terapi Aripiprazole

^{1,2}Miranti Dwi Hartanti, ³Irsan Saleh, ⁴Theodorus

¹Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
Jalan Raya Palembang-Prabumulih Km. 32 Inderalaya, Ogan Ilir, Sumatera Selatan, 30662

²Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang
Jalan KH. Balqi, 13 Ulu, Palembang, Sumatera Selatan, 30116

^{3,4}Bagian Farmakologi Kedokteran Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
Jalan Raya Palembang-Prabumulih Km. 32 Inderalaya, Ogan Ilir, Sumatera Selatan, 30662
Email: miranti.dwihartanti@gmail.com

ABSTRAK

Polimorfisme gen C957T merupakan *synonymous mutation* yang terletak pada pasang basa ke-957 gen DRD2. Aripiprazole merupakan antipsikotik generasi kedua yang mempunyai sifat agonis parsial, memiliki selektivitas fungsional terhadap berbagai isoform DRD2, dan memiliki efektivitas yang baik terhadap skizofrenia dengan efek samping yang minimal. Tujuan penulisan ini adalah untuk memberikan telaah pustaka mengenai polimorfisme gen C957T beserta tatalaksana aripiprazole yang berkaitan dengan kejadian skizofrenia yang dilihat dari sudut pandang farmakogenomik. Jenis telaah yang digunakan dalam artikel ini berbentuk *literature review* terhadap 30 literatur dari berbagai jurnal maupun *textbook*. Skizofrenia dikaitkan dengan hipotesis dopamin, yaitu konsep dari *second neurotransmitter-based*. Formulasi paling sederhana dari hipotesis ini adalah gejala positif skizofrenia merupakan hasil dari aktivitas dopaminergik yang melibatkan traktus mesokortikal dan mesolimbik, dimana terjadi pelepasan dopamin yang berlebihan. Efektivitas antipsikotik terutama aripiprazole, termasuk efek sampingnya, dipengaruhi oleh *single nucleotide polymorphism* (SNP) pada reseptor tersebut. Dari telaah terhadap berbagai studi didapatkan bahwa aripiprazole merupakan antipsikotik yang memblokir DRD2 *postsinap* dengan kuat, memiliki afinitas yang sangat tinggi terhadap DRD2, serta memiliki sifat agonis parsial yang berperan dalam profil terapeutik aripiprazole yang baik pada pasien skizofrenia dengan polimorfisme C957T.

Kata kunci: polimorfisme, DRD2, skizofrenia, aripiprazole

ABSTRACT

The C957T gene polymorphism is a synonymous mutation located in the 957th base pair of the DRD2 gene. Aripiprazole is a second generation antipsychotic that has partial agonist properties, has functional selectivity against various DRD2 isoforms, and has good effectiveness against schizophrenia with minimal side effects. The purpose of this paper is to provide a literature review on the polymorphisms of the C957T gene and the management of aripiprazole associated with schizophrenia from a pharmacogenomic point of view. The type of review used in this article is in the form of a literature review of 30 literature from various journals and textbooks. Schizophrenia is associated with the dopamine hypothesis, which is a second neurotransmitter-based concept. The simplest formulation of this hypothesis is that positive symptoms of schizophrenia are the result of dopaminergic activity involving the mesocortical and mesolimbic tracts, in which there is excessive dopamine release. The effectiveness of antipsychotics, especially aripiprazole, including side effects, is influenced by the single nucleotide polymorphism (SNP) at these receptors. From a review of various studies, it was found that aripiprazole is an antipsychotic that strongly blocks postsynaptic DRD2, a very high affinity for DRD2, and partial agonist properties that good therapeutic profile of aripiprazole in schizophrenic patients with C957T polymorphism.

Keywords: polymorphism, DRD2, schizophrenia, aripiprazole

Pendahuluan

Skizofrenia merupakan sekelompok gangguan dengan etiologi heterogen dengan tanda gejala yang bervariasi termasuk perubahan persepsi, emosi, kognisi, pemikiran, dan perilaku.¹ Skizofrenia hingga saat ini masih menjadi salah satu masalah kesehatan dunia, juga menjadi sorotan bagi Indonesia dengan angka kejadian yang cukup tinggi. Prevalensi skizofrenia di seluruh dunia berkisar 19,7 juta pada tahun 2017 dan diperkirakan mencapai 0,28% secara global dengan angka disabilitasnya berkisar 12,7 juta.^{2,3} Meskipun persentase angka disabilitas pasien skizofrenia mulai tahun 1990 sampai dengan 2017 mengalami penurunan dari 31,6% menjadi 13,5%, secara umum gangguan mental ini telah secara konsisten membentuk lebih dari 14% angka disabilitas selama hampir tiga dekade terakhir, dan memiliki prevalensi lebih dari 10%. Temuan ini membuktikan bahwa secara global dibutuhkan upaya peningkatan kesehatan mental dan strategi pengobatan yang diperluas. Prevalensi skizofrenia di Indonesia sendiri mencapai 1,7 kejadian per 1.000 penduduk, dimana untuk provinsi Sumatera Selatan sebesar 1,1 kejadian per 1.000 penduduk.⁴ Sejak tahun 2018, laporan prevalensi kasus skizofrenia di Indonesia mengalami perubahan dari pelaporan tahun 2013, dimana sebelumnya melaporkan prevalensi gangguan skizofrenia. Saat ini laporan yang disampaikan berupa prevalensi rumah tangga yang mempunyai ART gangguan jiwa skizofrenia. Pada tahun 2018, prevalensi rumah tangga dengan ART gangguan skizofrenia sebesar 6,7 kejadian per 1.000 penduduk dan untuk Sumatera Selatan

sebesar 5,0 kejadian per 1.000 penduduk. Dalam 5 tahun terakhir saja, telah terjadi peningkatan sebesar 5 kejadian per 1.000 penduduk di Indonesia dan 3,9 kejadian per 1.000 penduduk untuk provinsi Sumatera Selatan.⁵

Skizofrenia dikaitkan dengan hipotesis dopamin, yaitu konsep dari *second neurotransmitter-based*. Formulasi paling sederhana dari hipotesis ini adalah gejala positif skizofrenia merupakan hasil dari aktivitas dopaminergik yang melibatkan traktus mesokortikal dan mesolimbik, dimana terjadi pelepasan dopamin yang berlebihan. Neuron dopaminergik dalam jalur-jalur ini memproyeksikan dari sel tubuh di otak tengah ke neuron dopaminoseptif di sistem limbik dan korteks serebral.¹

Secara umum, modulator fungsi afektif dan kognitif dipengaruhi oleh sistem dopaminergik, termasuk reseptor dopamin D2 (DRD2).⁶ DRD2 merupakan reseptor presinaptik utama sistem dopaminergik yang terletak pada kromosom 11.q22-23 dan berukuran 270 kb pada manusia.⁷ Perubahan ekspresi DRD2 secara *in vitro* menyebabkan polimorfisme, salah satunya pada titik rs6277 (C957T) yang merupakan salah satu alel yang berperan sebagai faktor risiko skizofrenia.⁶ Polimorfisme gen C957T ini merupakan *synonymous mutation* yang terletak pada pasang basa ke-957 gen DRD2. Pasang basa ini terletak pada exon ke-7. Meskipun kode alel 957C sama dengan alel 957T, namun terdapat perbedaan konformasi antara mRNA 957T dengan mRNA 957C, dimana mRNA 957T kurang stabil dan lebih rentan terhadap

degradasi. Akibatnya, ekspresi DRD2 menurun pada individu yang membawa alel 957T dibandingkan dengan individu yang membawa alel 957C.⁸ Hal ini yang diduga sebagai faktor risiko dari kejadian skizofrenia pada polimorfisme gen C957T pada titik rs6277.

Dopamin parsial agonis dan selektivitas fungsional telah menjadi strategi inovatif dalam bidang farmakologis penatalaksanaan skizofrenia, salah satunya aripiprazole yang telah diperkenalkan sebagai terapi lebih dari 12 tahun. Aripiprazole merupakan antipsikotik generasi kedua yang mempunyai sifat agonis parsial, memiliki selektivitas fungsional terhadap berbagai isoform DRD2, dan memiliki efektivitas yang baik terhadap skizofrenia dengan efek samping yang minimal.⁹⁻¹¹

Efektivitas antipsikotik terutama aripiprazole, termasuk efek sampingnya, dipengaruhi oleh *single nucleotide polymorphism* (SNP) pada reseptor tersebut.⁶ SNP ini juga menjadi faktor penentu gejala klinis yang ada.¹² Berdasarkan penelitian yang dilakukan di Taiwan mengenai efek polimorfisme C957T berdasarkan skor PANSS, pasien dengan genotipe C/C mempunyai respon terapi aripiprazole yang lebih buruk dibandingkan dengan genotip T/T untuk gejala positif skizofrenia.¹³ Reduksi translasi serta stabilitas mRNA dan pengurangan ekspresi DRD2 *dopamin-induced upregulation* yang dihasilkan oleh genotipe T/T menunjukkan hasil yang sesuai untuk gejala positif pada pemberian terapi aripiprazole. Berbeda dengan genotipe C/C, justru menunjukkan hasil yang lebih buruk untuk gejala positif skizofrenia pada pemberian aripiprazole.

Metode

Jenis telaah yang digunakan dalam artikel ini berbentuk *literature review* terhadap 53 referensi dari berbagai jurnal maupun *textbook*, dengan kriteria artikel yang ditinjau dalam kurun waktu 10 tahun. Pengumpulan artikel dilakukan pada Agustus – Oktober 2020.

Dari 53 referensi yang didapatkan, terdapat 30 referensi yang sesuai dengan persyaratan. Langkah yang dilakukan antara lain berupa formulasi permasalahan yang angkat, selanjutnya dilakukan pencarian literatur yang relevan, evaluasi data yang menunjang topik bahasan, serta dilakukan analisis dan interpretasi. Terkait referensi mengenai *synonymous mutation* pada polimorfisme C957T maupun molekular psikiatri sangat terbatas, maka referensi >10 tahun masih dijadikan dasar dalam *literature review* ini.

Hasil

Kami mendapatkan 30 referensi yang berasal dari jurnal, *textbook*, situs WHO, situs FDA maupun situs pemerintah yang terkait tentang polimorfisme C957T dan tatalaksana aripiprazole pada pasien skizofrenia.

Tabel 1. Pustaka

Topik	Jumlah Referensi	Nomor Referensi
Neuroanatomi	4	16-19
Polimorfisme gen DRD2	6	5-10
Skizofrenia	5	1-4,20
Antipsikotik Aripiprazole	15	11-15,21-30

Pembahasan

Neuroanatomi

Dopamin (*DA/3-hydroxytyramine*) merupakan neurotransmitter katekolamin

sebagai prekursor untuk mensintesis neurotransmitter norepinefrin.¹⁴ Terdapat empat jalur dopaminergik utama, yaitu jalur tuberoinfundibular, jalur nigrostriatal, jalur mesokortikal, dan jalur mesolimbik. Reseptor DA merupakan bagian dari transmembran (TM)-7 dari *G-protein-coupled receptor* (GPCR) *family*, terdiri dari 5 buah sub tipe (DRD1-DRD5) yang dibagi menjadi dua buah kelompok besar, yaitu kelas *D1-like receptor* dan *D2-like receptor*. Analisis terhadap struktur reseptor DA menunjukkan persamaan dan perbedaan antara kelompok *D1-like receptor* dan *D2-like receptor*. Struktur *D1-like receptor* mempunyai karakteristik ujung terminal COOH- yang lebih panjang 7 kali lipat dari *D2-like receptor* dan *loop* intraselular ke-3 yang lebih besar. DRD1 dan DRD5 mempunyai kesamaan 80% pada identitas domain TM; DRD2 dan DRD3 sebanyak 75%; serta DRD2 dan DRD4 sebanyak 53%. DRD1 dan DRD5 mempunyai dua buah *site* glikosilasi (*N-glycosilation*); DRD2 mempunyai 4 *site*; DRD3 mempunyai 3 *site*; dan DRD4 mempunyai 1 *site*.¹⁵ DRD2 merupakan *negative feedback*, bila diaktivasi akan menyebabkan pelepasan neurotransmitter.¹⁶

Polimorfisme Gen DRD2

Terdapat lima sub tipe reseptor DA yang diklasifikasikan kedalam dua kelompok. Kelompok pertama terdiri dari DRD1 dan DRD5 yang menstimulasi pembentukan cAMP dengan mengaktivasi *G-protein stimulator*. Kelompok kedua terdiri dari DRD2, DRD3, dan DRD4. Reseptor DRD2 menghambat pembentukan cAMP dengan mengaktivasi *G-*

protein inhibitor dan beberapa penelitian menyatakan bahwa DRD3 dan DRD4 mempunyai mekanisme kerja yang sama. Salah satu perbedaan antara DRD2, DRD3 dan DRD4 adalah tempat distribusi reseptor. DRD3 terkonsentrasi pada *nucleus accumbens* dan DRD4 terkonsentrasi pada korteks frontalis.¹⁷

DRD2 merupakan reseptor presinaptik utama dari sistem dopaminergik yang diekspresikan ke seluruh wilayah DA otak. DRD2 ditemukan pada pascasinaps dan memiliki kepadatan yang lebih tinggi di daerah limbik otak, seperti *nucleus accumbens*.¹⁴ Gen DRD2 manusia terletak pada kromosom 11.q22-23 dan tersusun dalam 8 (delapan) ekson yang mencakup setidaknya 270 kilobase. Perubahan ekspresi DRD2 secara *in vitro* menyebabkan polimorfisme, salah satunya pada titik rs6277 (C957T), salah satu alel yang berperan sebagai faktor risiko skizofrenia.⁶

Dalam beberapa tahun terakhir, banyak polimorfisme telah teridentifikasi dalam gen, salah satunya rs6277 (C957T); substitusi C (A2-alel) ke T (A1-alel).⁷ Polimorfisme gen C957T merupakan *synonymous mutation* yang terletak pada pasang basa ke-957 gen DRD2. Pasang basa ini terletak pada exon ke-7. Meskipun kode alel 957C sama dengan alel 957T, namun terdapat perbedaan konformasi antara *messenger RNA* (mRNA) 957T dengan mRNA 957C, dimana mRNA 957T kurang stabil dan lebih rentan terhadap degradasi. Akibatnya, ekspresi DRD2 menurun pada individu yang membawa alel 957T dibandingkan dengan individu yang membawa alel 957C.⁸

Alel T dari polimorfisme C957T DRD2 pada manusia berhubungan dengan reduksi translasi mRNA dan stabilitasnya. Hal ini menunjukkan terjadi penurunan pengaturan DA yang diinduksi DRD2 dan penurunan pengikatan DA D2 secara *in vivo*. Sebaliknya, alel C dari polimorfisme C957T tidak berhubungan dengan perubahan mRNA yang menyebabkan peningkatan ekspresi DRD2. Peningkatan ekspresi DRD2 yang terkait dengan alel C cenderung penting dalam patofisiologi yang mendasari setidaknya beberapa bentuk skizofrenia.¹⁸

Polimorfisme C957T berkaitan dengan penurunan *binding potensial* (BP) DRD2 secara *in vivo*. Genotipe C957T menunjukkan 18% variasi BP DRD2 striatum, sedikit lebih tinggi dibandingkan dengan penelitian sebelumnya untuk alel A1 dari RFLP Taq1A (12%). Polimorfisme C957T memiliki korelasi neurobiologis dan endofenotipe ikatan DRD2 pada otak manusia secara *in vivo*. Hal ini menyebabkan polimorfisme C957T menarik untuk studi patofisiologi dan terapi farmakologis dari kelainan neurologis dan psikiatri yang terkait DRD2, seperti skizofrenia. DRD2 merupakan target utama dari banyak obat antipsikotik dan penelitian lebih lanjut mengenai signifikansi polimorfisme C957T terhadap respons obat antipsikotik diperlukan.⁸

Skizofrenia

Skizofrenia merupakan variabel dari sindrom klinis psikopatologi yang sangat mengganggu dengan melibatkan kognisi, emosi, persepsi, dan aspek perilaku lainnya. Manifestasi klinis dari penyakitnya sangat

bervariasi pada setiap pasien, namun gejalanya selalu berat dan biasanya berlangsung lama. Gangguan ini biasanya dimulai sebelum usia 25 tahun, bertahan seumur hidup, dan dapat terjadi pada semua kalangan kelas sosial. Meskipun skizofrenia dibahas seolah-olah merupakan penyakit tunggal, kenyataannya terdiri dari berbagai macam gambaran gejala klinis dan respon terhadap pengobatan. Terapi pada pasien dengan diagnosis skizofrenia sepenuhnya didasarkan pada pemeriksaan riwayat kejiwaan dan status mental.¹

Hipotesis DA pada pasien skizofrenia merupakan konsep dari *second neurotransmitter-based*, terjadi peningkatan aktivitas dopaminergik. Jalur DA pada otak yang terlibat adalah traktus mesokortikal dan mesolimbik. Pelepasan DA yang berlebihan pada pasien skizofrenia dikaitkan dengan keparahan gejala positif.¹

Teori yang berkembang saat ini berasal dari dua pengamatan. Pertama, efektivitas dan potensi obat antipsikotik, misalnya *dopamine receptor antagonist* (DRA) berhubungan dengan kemampuan sebagai antagonis dari DRD2. Kedua, obat yang meningkatkan aktivitas dopaminergik, terutama kokain dan amfetamin, bersifat psikotomimetik. Beberapa penelitian postmortem dengan subjek pasien skizofrenia telah melaporkan peningkatan kadar DA dan densitas DRD2 dalam *nucleus accumbens*, *caudate*, dan putamen.¹⁷

Aripiprazole

Antipsikotik mengurangi ekspresi dari gejala positif psikotik dan mengurangi tingkat kekambuhan. Sekitar 70% pasien diobati

dengan antipsikotik untuk mencapai remisi. Obat-obatan yang digunakan untuk skizofrenia memiliki berbagai macam sifat farmakologis, salah satunya sebagai antagonis reseptor DA pascasinaps pada otak.¹

Aripiprazole merupakan obat antipsikotik baru dengan reseptor uniknya, sebagai agonis parsial dopamin. Meskipun sudah terbukti aman dan efektif dalam perawatan pasien dengan skizofrenia atau gangguan skizoafektif, beberapa pasien yang mendapatkan terapi aripiprazole tidak menunjukkan respons yang menguntungkan.^{19,20} Pasien menunjukkan respons klinis yang beragam terhadap aripiprazole, termasuk gangguan berbagai gejala.^{21–24} Variasi dalam respon klinis ini mendorong penelitian farmakogenetik dari aripiprazole.²⁵

Rata-rata waktu paruh eliminasi aripiprazole sekitar 75 jam setelah pemberian oral dan mencapai 94 jam untuk *dehydroaripiprazole*, metabolit aktifnya. Konsentrasi *steady-state* dicapai setelah 14 hari dosis pemberian. Setelah pemberian tablet per oral, konsentrasi plasma puncak dicapai dalam waktu 3-5 jam. Bioavailabilitas tablet adalah 87%, sementara konsentrasi plasma lebih tinggi untuk formulasi larutan oral. Pemberian bersama dengan makanan, terutama makanan dengan kandungan lemak tinggi, tidak mempengaruhi konsentrasi plasma puncak rata-rata (C_{max}), tetapi menghambat untuk pencapaian waktu rata-rata pada konsentrasi serum maksimum (T_{max}) sekitar 3 jam.¹⁰

Volume distribusi *steady-state* yang tinggi, menunjukkan distribusi ekstrasvaskular

yang tinggi. Pada konsentrasi terapeutik, aripiprazole dan *dehydroaripiprazole* 99% terikat pada protein serum, terutama albumin. Farmakokinetik aripiprazole tidak dipengaruhi oleh usia, jenis kelamin, atau berat badan.⁽¹⁰⁾ Saturasi DRD2 tercapai pada konsentrasi plasma 100-150 ng/ml pada pasien serta 100-200 ng/ml pada responden yang sehat berdasarkan penelitian.^{26,27} Peningkatan perbaikan gejala pada pasien didapatkan pada konsentrasi serum antara 150 dan 300 ng/ml.²⁸

Aripiprazole dimetabolisme oleh CYP3A4 dan CYP2D6 menjadi *dehydroaripiprazole* serta beberapa metabolit lain. *Dehydroaripiprazole* selanjutnya dimetabolisme oleh CYP3A4 dan CYP2D6 menjadi beberapa komponen, dan metabolitnya diekskresikan melalui urin dan feses. Pemberian aripiprazole secara bersamaan dengan inhibitor CYP3A4 atau CYP2D6 dapat mempengaruhi profil farmakokinetik. Pemberian aripiprazole bersamaan dengan itraconazole dapat menurunkan bersihan sistemik sebesar 30-50% pada CYP2D6 *metabolizers extensive* dan *intermediate*. Polimorfisme CYP2D6 mempengaruhi kadar plasma dan profil farmakokinetik aripiprazole serta metabolit aktifnya. Terjadi peningkatan pajanan hingga 60% dibandingkan subyek normal pada *poor metabolizer*. Bersihan sistemik aripiprazole menurun secara signifikan pada pemberian paroxetine dan fluvoxamine. Pemberian aripiprazole bersamaan dengan carbamazepine menurunkan C_{max} aripiprazole dan *dehydroaripiprazole* secara signifikan.¹⁰

Aripiprazole memiliki afinitas yang tinggi terhadap DRD2 dan DRD3 pada SSP;

sementara afinitasnya pada DRD1, DRD4, dan DRD5 cukup rendah. Aripiprazole juga memiliki afinitas yang tinggi terhadap reseptor 5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT2B, dan 5-HT7. Namun, afinitas aripiprazole bersifat sedang pada reseptor 5-HT1D dan 5-HT2C; terbatas pada reseptor 5-HT1B, 5-HT3, dan 5-HT6; serta memiliki afinitas yang sangat rendah pada reseptor 5-HT1E dan 5-HT5. Aripiprazole memiliki afinitas sedang pada reseptor alfa1A, alfa1B, alfa2A, dan alfa2C, juga pada reseptor H1; serta memiliki afinitas yang terbatas pada reseptor alfa2B, beta1, beta2, dan H3.¹⁰

Aripiprazole memiliki afinitas yang sangat tinggi terhadap DRD2. Aripiprazole berikatan hingga 95% DRD2 di striatum, tetapi tidak menstimulasi DRD2 sebaik ligand endogen, seperti dopamine sehingga aktivitas intrinsik aripiprazole lebih rendah dari DA.¹⁰

Aripiprazole selama bertahun-tahun dianggap memiliki kerja yang beragam pada DRD2 dan berfungsi sebagai antagonis saat konsentrasi DA sinaps meningkat atau dapat berperan sebagai agonis parsial DRD2 saat konsentrasi DA rendah. Kombinasi ikatan DRD2 yang erat dan sifat agonis parsial diduga berperan dalam profil terapeutik aripiprazole yang baik.¹⁰

Aripiprazole bekerja sebagai agen fungsional yang selektif, dengan aktivitas intrinsik yang bervariasi dan bergantung dengan sinyal DRD2 yang ada. Aripiprazole menyebabkan multiplikasi pada jaras *downstream* DRD2 pascasinaps. Mekanisme selektivitas fungsional meliputi ikatan yang beragam terhadap konformasi DRD2, yang kemudian mengaktifkan jaras transduksi yang

beragam, tergantung dari subtype neuron yang ada.¹⁰

Pengamatan secara farmakologis menunjukkan bahwa aktivitas dopaminergik yang berlebihan mempengaruhi gejala positif pada skizofrenia.¹² Polimorfisme C957T terbukti mengubah stabilitas mRNA, mengubah ekspresi DRD2 yang diinduksi DA dalam kultur sel, dan mereduksi translasi mRNA DRD2 secara *in vitro*.²⁹ Dibandingkan dengan alel C, alel T berkaitan dengan reduksi translasi mRNA, serta stabilitas dan penurunan yang diinduksi DA dalam pengaturan DRD2. Polimorfisme ini juga telah dilaporkan mengubah ikatan striatal pada manusia dan dikaitkan dengan gejala klinis skizofrenia.^{8,18}

Efikasi dan potensi dari berbagai obat antipsikotik yaitu, DRA yang berkorelasi dengan kemampuannya sebagai antagonis dari DRD2. Beberapa obat antipsikotik dengan kuat memblok DRD2 pascasinaps pada SSP, terutama pada sistem mesolimbik dan striatal-frontal, termasuk aripiprazole dan risperidone.^{1,13} Terkait dengan polimorfisme C957T, pasien dengan genotipe C/C diketahui menunjukkan respon yang lebih buruk terhadap pemberian aripiprazole jika dibandingkan dengan pasien dengan genotipe T/T untuk gejala eksitasi (kegembiraan).¹³

Kesimpulan dan Saran

Aripiprazole merupakan antipsikotik yang memblok DRD2 postsinaps dengan kuat, memiliki afinitas yang sangat tinggi terhadap DRD2, serta memiliki sifat agonis parsial yang berperan dalam profil terapeutik aripiprazole yang baik pada pasien skizofrenia dengan

polimorfisme C957T. Mengingat efikasinya, maka perlu dilakukan penelitian untuk menilai pengaruh polimorfisme gen DRD2 pada titik rs6277 (C957T) terhadap efektivitas terapi aripiprazole berdasarkan gejala klinis pada pasien skizofrenia di Indonesia.

Ucapan Terimakasih

Kami mengucapkan terima kasih kepada seluruh Civitas Akademika Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya atas segala bantuannya serta dukungan dari Civitas Akademika Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang. Kami berharap dapat memberikan informasi yang berguna di kemudian hari.

Daftar Pustaka

1. Pagsberg AK. Schizophrenia spectrum and other psychotic disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2013;22(SUPPL.1):3–9.
2. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 Diseases and Injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–858.
3. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG, et al. Global epidemiology and burden of schizophrenia: Findings from the global burden of disease study 2016. *Schizophr Bull*. 2018;44(6):1195–203.
4. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013 [Internet]. Laporan Nasional 2013. Jakarta; 2013. Available from: [http://www.depkes.go.id/resources/download/general/Hasil Riskesdas 2013](http://www.depkes.go.id/resources/download/general/Hasil_Riskesdas_2013)
5. Riskesdas 2018. Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar. Balitbangkes RI. 2018.
6. Ye J, Ji F, Jiang D, Lin X, Chen G, Zhang W, et al. Polymorphisms in Dopaminergic Genes in Schizophrenia and Their Implications in Motor Deficits and Antipsychotic Treatment. *Front Neurosci*. 2019;13:1–9.
7. He M, Yan H, Duan ZX, Qu W, Gong HY, Fan ZL, et al. 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):1142–9.
8. Bakker SC, Hoogendoorn MLC, Selten JP, Verduijn W, Pearson PL, Sinke RJ, et al. Neuregulin 1: Genetic support for schizophrenia subtypes [2]. *Mol Psychiatry*. 2004;9(12):1061–3.
9. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. *Goodman & Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics*, 13th Edition. New York: McGraw Hill Education; 2018.
10. De Bartolomeis A, Tomasetti C, Iasevoli F. Update on the Mechanism of Action of Aripiprazole: Translational Insights into Antipsychotic Strategies beyond Dopamine Receptor Antagonism. *CNS Drugs*. 2015;29(9):773–99.

11. Liu L, Fan D, Ding N, Hu Y, Cai G, Wang L, et al. The relationship between DRD2 gene polymorphisms (C957T and C939T) and schizophrenia: A meta-analysis. *Neurosci Lett* [Internet]. 2014;583:43–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2014.09.024>
12. Vijayan NN, Bhaskaran S, Koshy L V., Natarajan C, Srinivas L, Nair CM, et al. Association of dopamine receptor polymorphisms with schizophrenia and antipsychotic response in a South Indian population. *Behav Brain Funct*. 2007;3(34):1–12.
13. Shen YC, Chen SF, Chen CH, Lin CCH, Chen SJ, Chen YJ, et al. Effects of DRD2/ANKK1 gene variations and clinical factors on aripiprazole efficacy in schizophrenic patients. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2009;43(6):600–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.09.005>
14. Speed NK. The role of insulin signaling on dopamine transporter trafficking. Dissertation. Vanderbilt University; 2010.
15. Missale C, Russel Nash S, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine receptors: From structure to function. *Physiol Rev*. 1998;78(1):189–225.
16. Boyd KN, Mailman RB. Dopamine receptor signaling and current and future antipsychotic drugs. Vol. 212, *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2012. 53–86 p.
17. Katzung B. *Basic & Clinical Pharmacology: Antipsychotic Agents Lithium*. New York: Mc.Graw Hill; 2018. 511–513 p.
18. Lawford BR, Young RMD, Swagell CD, Barnes M, Burton SC, Ward WK, et al. The C/C genotype of the C957T polymorphism of the dopamine D2 receptor is associated with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2005;73(1):31–7.
19. Kasper S, Lerman MN, McQuade RD, Saha A, Carson WH, Ali M, et al. Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2003;6(4):325–37.
20. Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, Carson WH, Ali M, Stock E, et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Psychiatry, Psychother Clin Psychol*. 2018;9(2):236–45.
21. Reeves RR, Mack JE. Worsening schizoaffective disorder with aripiprazole [3]. *Am J Psychiatry*. 2004;161(7):1308.
22. Ramaswamy S, Vijay D, William M, Sattar SP, Praveen F, Petty F. Aripiprazole possibly worsens psychosis. *Int Clin Psychopharmacol*. 2004;19(1):45–8.
23. Raja M. Improvement or worsening of psychotic symptoms after treatment with low doses of aripiprazole. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007;10(1):107–10.
24. Lieberman JA. Dopamine partial agonists: A new class of antipsychotic. *CNS Drugs*

- [Internet]. 2004;18(4):251–67.
<http://dx.doi.org/10.2165/00023210-200418040-00005>
25. Kwon JS, Kim E, Kang DH, Choi JS, Yu KS, Jang IJ, et al. Taq1A polymorphism in the dopamine D2 receptor gene as a predictor of clinical response to aripiprazole. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2008;18(12):897–907. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2008.07.010>
26. Gründer G, Fellows C, Janouschek H, Veselinovic T, Boy C, Bröcheler A, et al. Brain and Plasma Pharmacokinetics of Aripiprazole in Patients With Schizophrenia: An [18F] Fallypride PET Study Gerhard. *Am J Psychiatry*. 2008;165(8):988–95.
27. Yokoi F, Gründer G, Biziere K, Stephane M, Dogan AS, Dannals RF, et al. Dopamine D2 and D3 receptor occupancy in normal humans treated with the antipsychotic drug aripiprazole (OPC 14597): A study using positron emission tomography and [11C]raclopride. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2002;27(2):248–59.
28. Raoufinia A, Baker RA, Eramo A, Nylander AG, Landsberg W, Kostic D, et al. Initiation of aripiprazole once-monthly in patients with schizophrenia. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(3):583–92.
29. Duan J, Wainwright MS, Comeron JM, Saitou N, Sanders AR, Gelernter J, et al. Synonymous mutations in the human dopamine receptor D2 (DRD2) affect mRNA stability and synthesis of the receptor. *Hum Mol Genet*. 2003;12(3):205–16.