

## GAMBARAN DOSIS TERAPI ARIPIPRAZOLE PASIEN SKIZOFRENIA DENGAN POLIMORFISME GEN DRD2 PADA TITIK RS6277 (C957T)

Miranti Dwi Hartanti<sup>1</sup>, Meidian Sari<sup>2</sup>, Wieke Anggraini<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang

<sup>2</sup>Departemen Psikiatri Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang

<sup>3</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang

Submitted: Oktober 2021

Accepted: February 2022

Published: March 2023

### ABSTRAK

Polimorfisme gen C957T merupakan *synonymous mutation* yang terletak pada pasang basa ke-957 gen DRD2. Terdapat perbedaan konformasi antara mRNA 957T dengan mRNA 957C, yaitu mRNA 957T kurang stabil dan lebih rentan terhadap degradasi. Tujuan penelitian ini untuk menunjukkan gambaran dosis terapi aripiprazole pasien skizofrenia dengan polimorfisme gen DRD2 pada titik rs6277 (C957T). Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan menggunakan desain penelitian *cross sectional*. Analisis data dengan menggunakan analisis univariat untuk mengidentifikasi responden berupa usia, jenis kelamin, polimorfisme gen DRD2, dan dosis terapi aripiprazole. Pengambilan data dilakukan dengan menggunakan data kuesioner untuk mendapatkan data karakteristik responden serta pengambilan sampel darah untuk mendapat data polimorfisme gen DRD2. Responden penelitian ini terdapat 60 orang responden yang memenuhi kriteria. Hasil penelitian ini didapatkan bahwa sebagian besar responden memiliki karakteristik usia 21-39 tahun (65,0%), jenis kelamin laki-laki (71,7%), dosis terapi aripiprazole 10 mg (60,0%), dan alel C (65,0 %) pada polimorfisme gen DRD2 pada titik rs6277 (C957T). Aripiprazole diduga menyebabkan multiplisitas fungsional pada reseptor dopamin D2 jalur pascasinaps, dimana pengikatan preferensial untuk konformasi berbeda dari reseptor D2, untuk mengaktifkan jalur transduksi diferensial sesuai dengan subtype neuron dimana mereka diekspresikan. Berdasarkan penelitian yang dilakukan maka perlu dilakukan studi lebih lanjut untuk penentuan kadar konsentrasi aripiprazole di dalam darah pasien skizofrenia dan dengan mempertimbangkan lama terapi dengan evaluasi lebih lama.

Kata kunci: skizofrenia, polimorfisme, gen DRD2, aripiprazole

### ABSTRACT

The C957T gene polymorphism is a *synonymous mutation* located in the 957th base pair of the DRD2 gene. There is a conformational difference between 957T mRNA and 957C mRNA, where 957T mRNA is less stable and more susceptible to degradation. The purpose of this study was to describe the therapeutic dose of aripiprazole in schizophrenia patients with DRD2 gene polymorphism at the point rs6277 (C957T). This research is a descriptive study using a *cross sectional* research design. Data analysis using univariate analysis to identify respondents in the form of age, gender, DRD2 gene polymorphism, and dose of aripiprazole therapy. Data collection was carried out using questionnaire data to obtain data on the characteristics of respondents and taking blood samples to obtain data on DRD2 gene polymorphisms. Respondents in this study there are 60 respondents who meet the criteria. The results of this study found that most of the respondents had characteristics of age 21-39 years (65.0%), male gender (71.7%), aripiprazole therapy dose of 10 mg (60.0%), and allele C (65.0 %) in the DRD2 gene polymorphism at the rs6277 (C957T) point. Aripiprazole is thought to cause functional multiplicity of the postsynaptic D2 dopamine receptor pathway, namely preferential binding to different conformations of the D2 receptor, is to activate differential transduction pathways according to the neuronal subtype in which they are expressed. Based on the research conducted, further studies are needed to determine the level of aripiprazole concentration in the blood of schizophrenia patients and taking into account the length of therapy with longer evaluation.

Keywords: schizophrenia, polymorphism, gene DRD2, aripiprazole

---

Korespondensi: miranti.dwihartanti@gmail.com

## Pendahuluan

Skizofrenia merupakan variabel dari sindrom klinis psikopatologi yang sangat mengganggu dengan melibatkan kognisi, emosi, persepsi, dan aspek perilaku lainnya.<sup>1</sup> 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 berdasarkan hasil penelitian Charlson *et al*, 2018 yang melibatkan 21 wilayah dari beberapa negara di seluruh dunia.<sup>2,3</sup> Prevalensi skizofrenia di Indonesia mencapai 1,7 kejadian per 1.000 penduduk, dimana untuk provinsi Sumatera Selatan sebesar 1,1 kejadian per 1.000 penduduk.<sup>4</sup> Skizofrenia erat sekali berkaitan dengan sebuah hipotesis dopamin, yaitu konsep *second neurotransmitter-based*, dimana dijelaskan bahwa gejala positif skizofrenia seperti halusinasi, delusi, kekacauan dalam berfikir, dan kekacauan dalam berperilaku, berkaitan dengan aktivitas dopaminergik yang melibatkan traktus mesokortikal dan mesolimbik.<sup>1</sup> Secara umum, modulator fungsi afektif dan kognitif dipengaruhi oleh sistem dopaminergik, termasuk reseptor dopamin D2 (DRD2). Perubahan ekspresi DRD2 secara *in vitro* menyebabkan polimorfisme, salah satunya pada titik rs6277 (C957T), salah satu alel yang berperan sebagai faktor risiko skizofrenia.<sup>5</sup>

Tatalaksana farmakoterapi untuk skizofrenia berfokus pada meringankan gejala psikotik yang berat. Namun, subklas antipsikotik yang ada sebelumnya seperti *phenothiazines*, *thioxanthenes*, dan *butyrophenone* mempunyai efek jangka panjang yang kurang menguntungkan seperti sindrom ekstrapiramidal, sehingga diperlukan lebih banyak obat penunjang yang perlu

diberikan kepada pasien untuk menekan gangguan pada sistem ekstrapiramidal di otak tersebut. Dopamin parsial agonis yang merupakan subklas dari *second-generation antipsychotics* menjadi strategi inovatif dalam bidang farmakologis tatalaksana 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.<sup>6,7,8</sup> Sediaan dosis pemberian aripiprazole dimulai dari 5 mg sampai 15 mg. Pemberian dosis bergantung dengan gejala yang ditemukan pada pasien, baik gejala positif, negatif, atau keduanya.<sup>9</sup> Reduksi translasi serta stabilitas mRNA dan pengurangan ekspresi DRD2 *dopamin-induced upregulation* yang dihasilkan oleh genotipe T/T polimorfisme gen DRD2 pada titik rs6277 (C957T) menunjukkan hasil yang sesuai untuk gejala positif pada pemberian terapi aripiprazole.<sup>10</sup>

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk melihat gambaran dosis terapi aripiprazole pasien skizofrenia dengan polimorfisme gen DRD2 pada titik rs6277 (C957T).

## Metode Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian deskriptif dengan menggunakan desain penelitian *cross sectional*. Penelitian dilakukan pada bulan Agustus-Oktober 2021 dengan populasi adalah semua pasien skizofrenia di Rumah Sakit Ernaldi Bahar Provinsi Sumatera Selatan. Penelitian ini telah mendapatkan keterangan lolos kaji etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit Ernaldi Bahar Provinsi Sumatera Selatan dengan *Ethical Approval* No. 460/KEPK/RS.ERBA

/38452/2020. Sampel diambil dengan teknik *consecutive sampling*. Kriteria inklusi dalam studi ini adalah usia > 20 tahun, terdiagnosis skizofrenia, mendapatkan terapi aripiprazole, dan bersedia pengambilan sampel darah. Kriteria eksklusi adalah memiliki riwayat gangguan mental organik, riwayat cedera kepala, dan mendapatkan terapi antipsikotik kombinasi. Alat yang digunakan berupa *PCR machine* (BIO-RAD T100™ *Thermal Cycler*), *Gel Doc* (UVITEC Cambridge), *Horizontal MiniSub DNA BIORAD*, *Microwave, Centrifuge, Vortex* dan alat elektroforesis gel. Sedangkan bahan yang digunakan terdiri atas bahan habis pakai pengambilan sampel (masker, *handscoen, sputit 5cc, tourniquet, alkohol swab, plesterin, tabung EDTA*), bahan habis pakai plastik (*white tips 0,1-10 µl, yellow tips 20-200 µl, blue tips 100-1000 µl, 1,5 ml microcentrifuge tube, 0,2 ml PCR tube*), *Wizard Genomix DNA Purification Kit – Promega*, agarose, *Taq I 1.000 U Promega, TAE 40x, Ethidium Bromide Solution 1%, bp DNA step ladder Biolabs*, serta primer PCR dengan *forward 5'-ACCA YGGTCTCCACA GCACTC-3', reverse 5'-ATGGCGAG CATCTGAGTGGCT-3', dan AS 5'-*

*TTGAGATCCAGACC ATGCCC-3'*. Prosedur kerja terdiri atas beberapa tahap diantaranya, pengambilan sampel, pengambilan darah, ekstraksi DNA, analisis alel dengan PCR, deteksi produk PCR serta RFLP dengan elektroforesis gel agarose, dan deteksi polimorfisme gen DRD2 pada titik rs6277 (C957T). Proses sintesis berlangsung dalam 4 tahap reaksi yang berulang sebanyak 30 siklus pada suhu berbeda, yaitu denaturasi awal pada suhu diatas 95°C untuk memisahkan rantai ganda menjadi dua rantai tunggal, reaksi annealing pertama, yaitu menyatukan kembali kedua rantai DNA tersebut yang berlangsung pada suhu 62°C, denaturasi lanjutan pada suhu diatas 89°C, reaksi annealing kedua pada suhu 60°C, dan ekstensi yaitu sintesis DNA melalui perpanjangan suatu primer mengikuti urutan nukleotida DNA rantai tunggal pasangannya yang umumnya berlangsung pada suhu 72°C. Analisis data menggunakan analisis univariat.

**Hasil Penelitian**

Setelah melalui proses analisis data, terdapat 60 orang responden yang dapat dianalisis. Distribusi frekuensi karakteristik ditampilkan dalam tabel 1.

**Tabel 1.** Distribusi Frekuensi Karakteristik Responden

Karakteristik	Frekuensi (n)	Persentase (%)
<b>Usia</b>		
21 - 39 tahun	39	65.0
≥40 tahun	21	35.0
<b>Jenis Kelamin</b>		
Laki-laki	43	71.7
Perempuan	17	28.3

Dari tabel tersebut, didapatkan bahwa sebagian besar responden memiliki karakteristik usia 21 - 39 tahun

(65,0 %) dengan jenis kelamin laki-laki (71,7 %).

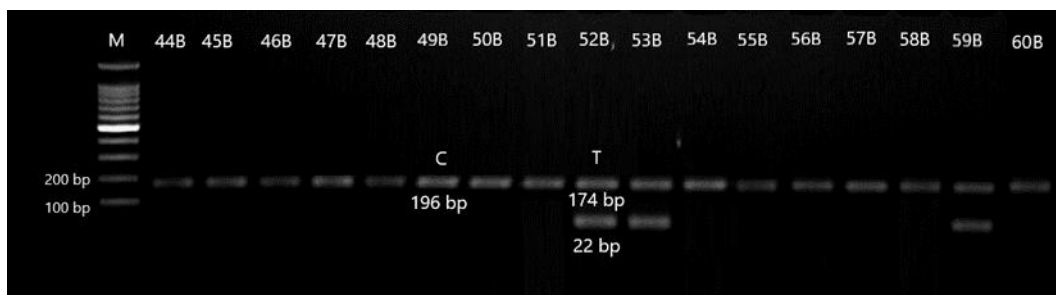
**Tabel 2.** Distribusi Frekuensi Dosis Aripiprazole

Dosis Aripiprazole	Frekuensi (n)	Persentase (%)
5 mg	24	40,0
10 mg	36	60,0

Dari tabel tersebut, didapatkan bahwa sebagian besar responden mendapatkan dosis terapi aripiprazole 10 mg (60,0 %).

Hasil PCR dan RFLP pasien skizofrenia yang memiliki alel C (*wild type*) akan tervisualisasi dengan fragmen

DNA pita yang berukuran 196 bp, sedangkan pada pasien yang memiliki alel T (mutan) akan tervisualisasi dengan fragmen DNA dua pita yang berukuran 22 bp dan 174 bp seperti yang tampak pada gambar 9.



Gambar 5. Hasil PCR polimorfismen gen DRD2 C957T

**Tabel 3.** Distribusi Frekuensi Polimorfisme Gen DRD2 pada titik rs6277 (C957T)

Polimorfisme	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Alel T	21	35,0
Alel C	39	65,0

Dari data tabel di atas, didapatkan bahwa sebagian besar responden mempunyai alel *wildtype* C (65,0 %) pada polimorfisme gen DRD2 pada titik rs6277 (C957T).

**Pembahasan**

Hasil analisis karakteristik responden berdasarkan usia, didapatkan prevalensi tertinggi pada kelompok usia 21-39 tahun. Skizofrenia dimulai sebelum usia 25 tahun.<sup>11</sup> Hasil penelitian ini juga sejalan dengan penelitian secara global, dimana skizofrenia paling banyak terjadi pada rentang usia 30-40 tahun.<sup>3</sup> Hal ini diduga karena individu dengan rentang usia tersebut merupakan usia produktif dalam pemenuhan ekonomi. Pemenuhan

ekonomi yang tidak sesuai dengan harapan menyebabkan tekanan pada individu dengan usia produktif tersebut sehingga meningkatkan risiko terjadinya skizofrenia pada usia produktif.

Sedangkan, hasil analisis karakteristik responden berdasarkan jenis kelamin menunjukkan bahwa laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan dengan persentase 65,0%. Hasil ini sesuai dengan hasil penelitian pada pasien skizofrenia di Cina, dimana lebih banyak dialami oleh laki-laki dibandingkan perempuan.<sup>12</sup> Tingkat kejadian bunuh diri di Cina juga cenderung lebih tinggi pada pasien skizofrenia yang berjenis kelamin laki-laki dibandingkan perempuan

sehubungan dengan perburukan gejala, dimana pada perempuan perburukan gejala cenderung lebih lambat dibandingkan dengan laki-laki.<sup>12</sup> Pasien dengan skizofrenia ini memiliki penurunan angka harapan hidup sebesar 20%, dimana tingkat kematian yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan populasi umum.<sup>11</sup>

Berdasarkan distribusi frekuensi dosis aripiprazole, didapatkan bahwa pemberian dosis aripiprazole lebih banyak diberikan pada dosis 10 mg (60,0%). Sebagian besar pedoman merekomendasikan antipsikotik generasi kedua, salah satunya aripiprazole. Golongan obat ini diduga paling efektif untuk pasien dengan gejala yang berat dengan sebagian besar gejala positif.<sup>11</sup> Berdasarkan hasil penelitian sebelumnya, aripiprazole, efektif terhadap gejala positif dan negatif, yang merupakan pengobatan potensial yang aman dan dapat ditoleransi dengan baik untuk skizofrenia dan gangguan skizoafektif, dimana dengan dosis aripiprazole 10 mg didapatkan perbaikan yang signifikan gejala positif, sedangkan aripiprazole dengan dosis 15 mg secara signifikan memperbaiki terutama gejala negatif seperti ekspresi wajah dan nada bicara yang tidak sesuai, sulit merasa senang atau puas, menghindari sosialisasi, hilang minat, perubahan pola tidur serta tidak peduli pada penampilan dan kebersihan diri.<sup>13</sup> Antipsikotik pada dasarnya 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.<sup>14</sup> Aripiprazole merupakan parsial agonis yang memiliki selektivitas fungsional pascasinaptik. Aripiprazole diduga menyebabkan multiplisitas fungsional

pada reseptor dopamin D2 jalur pascasinaps. Salah satu mekanisme selektivitas fungsional yang mungkin yaitu pengikatan preferensial untuk konformasi berbeda dari reseptor D2, untuk mengaktifkan jalur transduksi diferensial sesuai dengan subtype neuron dimana mereka diekspresikan. Adaptor dan efektor pascasinaps mungkin dipengaruhi secara berbeda oleh masing-masing jalur terkait konformasi reseptor dopamin D2 yang diaktifkan secara selektif oleh aripiprazole.<sup>13</sup> Pengamatan farmakologis mengungkapkan bahwa aktivitas dopaminergik yang berlebihan mempengaruhi gejala positif pada skizofrenia.<sup>16</sup>

Berdasarkan distribusi frekuensi polimorfisme gen DRD2 pada titik rs6277, sebagian besar responden mempunyai alel C pada polimorfisme gen DRD2 pada titik rs6277 (C957T). Alel T dari polimorfisme C957T DRD2 pada manusia berhubungan dengan reduksi translasi dan stabilitas mRNA, dimana 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 dalam hal menyebabkan peningkatan ekspresi DRD2, namun peningkatan ekspresi DRD2 yang terkait dengan alel C cenderung penting dalam patofisiologi yang mendasari setidaknya beberapa bentuk skizofrenia.<sup>17</sup> Efikasi dan potensi dari berbagai obat antipsikotik yaitu, dopamin reseptor agonis berhubungan dengan kemampuan antagonis DRD2. DRD2 pascasinaps pada SSP mampu diblok dengan kuat oleh beberapa jenis obat antipsikotik, misalnya aripiprazole dan risperidone, yang mempengaruhi sistem mesolimbik maupun striatal frontal.<sup>14,18</sup> Sekitar 95%, aripiprazole mampu berikatan dengan DRD2 di striatum sehingga dinilai mempunyai afinitas yang sangat tinggi pada DRD2.

Namun, jika dibandingkan dengan ligand endogen, tidak mampu menstimulasi DRD2 dengan baik, misalnya DA, sehingga dinilai aktivitas instriksi lebih rendah dibandingkan dengan DA. Kerja yang beragam pada DRD2 serta sebagai antagonis apabila terjadi peningkatan konsentrasi DA pada sinaps ataupun sebagai parsial agonis apabila konsentrasi DA menurun. Profil terapeutik aripiprazole baik diduga karena adanya kombinasi ikatan DRD2 yang erat serta peran sebagai parsial agonis. Aktivitas instrinsik yang bervariasi serta sinyal DRD2 yang tersedia diduga sehingga menyebabkan aripiprazole tergolong agen fungsional selektif.<sup>15</sup>

### **Simpulan dan Saran**

Dosis terapi aripiprazole yang banyak didapatkan pada pasien skizofrenia adalah 10 mg dan polimorfisme gen DRD2 pada titik rs6277 (C957T) sebagian besar memiliki alel C. Studi lebih lanjut untuk penentuan kadar konsentrasi aripiprazole di dalam darah pasien skizofrenia dan dengan mempertimbangkan lama terapi dengan evaluasi lebih lama (> 10 tahun).

### **Ucapan Terima Kasih**

Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada Pimpinan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah dan Rumah Sakit Ernaldi Bahar Palembang atas izin dan partisipasinya dalam pengambilan data.

### **Daftar Pustaka**

1. Sadock VA. 2008. Kaplan & Sadock's Concise Textbook of Clinical Psychiatry: Schizophrenia. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
2. Metrics GH. 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: 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. *Schizophrenia Bulletin*. 2018; 44(6): 1195–203.
4. Riskesdas. 2013. Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar 2013. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. p. 163-4.
5. Lawford BR, Young RM, 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. *Schizophrenia Research*. 2005; 73 (1): 31-7.
6. Brunton L, Hilal-Dandan R, Knollmann, B. 2018. Goodman & Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics. 13th Edition. New York: McGraw Hill Education.
7. Bartolomeis AD, 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.
8. Shapiro DA, Renock S, Arrington E, Chiodo LA, Liu LX, Sibley DR, et al. Aripiprazole, A Novel Atypical Antipsychotic Drug with a

- Unique and Robust Pharmacology. *Neuropsychopharmacology*. 2003; 28(8): 1400-11.
9. Kane JM, Carson WH, Saha AR, McQuade RD, Ingenito GG, Zimbroff DL, et al. Efficacy and Safety of Aripiprazole and Haloperidol versus Placebo in Patients with Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63 (9): 763-71.
  10. 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. *Journal of Psychiatric Research*. 2008; 43 (2009): 600-6.
  11. Boland RJB, Verduin ML, Ruiz P. 2021. *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry, 12th Edition*. Philadelphia: Wolters Kluwer.
  12. 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.
  13. Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *Lancet*. 2004; 363: 2063-2072.
  14. Kane JM, Carson WH, Saha AR, McQuade RD, Ingenito GG, Zimbroff DL, et al. Efficacy and Safety of Aripiprazole and Haloperidol versus Placebo in Patients with Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63 (9): 763-71.
  15. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. 2015. *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders*. 11rd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer. p. 300-23.
  16. Bartolomeis AD, 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.
  17. Vijayan NN, Bhaskaran S, Koshy LV, Natarajan C, Srinivas L, Nair CM, et al. Association of Dopamine Receptor Polymorphisms with Schizophrenia and Antipsychotic Response in a South Indian Population. *Behavioral and Brain Functions*. 2007; 3:34.
  18. Katzung BG. 2018. *Basic & Clinical Pharmacology: Antipsychotic Agents & Lithium*. 4th ed. New York: McGraw Hill.