

Literatur Review: Polimorfisme Gen DRD2 rs1799732 (-141c) Terhadap Terapi Aripiprazole pada Pasien Skizofrenia

Literature Review: DRD2 Gene Polymorphism rs1799732 (-141c) Against Aripiprazole Therapy in Schizophrenic Patients

Fitri^{1,*}, Irsan Saleh², Theodorus³

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

²Bagian Farmakologi Kedokteran Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
Jalan Raya Palembang-Prabumulih Km. 32 Inderalaya, Ogan Ilir, Sumatera Selatan, 30662

*Email Korespondensi: fitri.pipid.fp@gmail.com

Abstrak

Polimorfisme rs1799732 (-141C) terletak di wilayah promotor 5' dari *DRD2*, di mana SNP ini dapat mempengaruhi modulasi aktivitas transkripsi dan kepadatan reseptor D2. Penulisan ini bertujuan memberikan telaah pustaka mengenai polimorfisme Rs 1799732 (-141C) karena polimorfisme gen ini merupakan polimorfisme gen yang paling banyak dijumpai di seluruh dunia terkait kejadian skizofrenia. Polimorfisme gen ini diketahui berperan dalam variabilitas respons terapi antipsikotik aripiprazole pada pasien skizofrenia. Jenis telaah yang digunakan dalam artikel ini berbentuk *literature review* terhadap 38 literatur dari berbagai jurnal maupun *textbook*. Skizofrenia suatu penyakit dapat mempengaruhi otak. Pada otak terjadi proses penyampaian pesan secara kimiawi yang akan meneruskan pesan sekitar otak. Pada pasien skizofrenia, dopamin berlebihan, sedangkan kadar dopamin berperan penting pada perasaan senang dan pengalaman mood yang berbeda. Jika kadar dopamin tidak seimbang, penderita bisa mengalami gejala positif dan negatif. Hipotesis menyatakan bahwa aktivitas dopaminergik yang berlebihan bisa menimbulkan skizofrenia. Sistem dopaminergik berperan penting sebagai modulator fungsi afektif dan kognitif. Polimorfisme reseptor dopamine D2 diketahui sebagai salah satu faktor risiko dari skizofrenia. Polimorfisme menjadi faktor penentu gejala klinis dan dapat berperan dalam efektivitas dan efek samping antipsikotik, termasuk aripiprazole. Aripiprazole adalah jenis antipsikotik generasi kedua, merupakan antipsikotik dengan aktivitas agonis parsial terhadap dopamin D2.

Kata Kunci: polimorfisme, DRD2, skizofrenia, aripiprazole

Abstract

The polymorphism rs1799732 (-141C)) is located in the 5' promoter region of DRD2, where these SNPs can influence modulation of transcription activity and D2 receptor density. This study aims to provide a literature review of the polymorphism rs1799732 (-141C) because this gene polymorphism is the most common gene polymorphism in the world related to schizophrenia. This gene polymorphism is known to play a role in the variability of response to aripiprazole antipsychotic therapy in schizophrenic patients. The type of review used in this article is in the form of a literature review of 38 literature from various journals and textbooks. Schizophrenia is a disease that can affect the brain. In the brain there is a chemical delivery of messages that will forward messages around the brain. In schizophrenic patients, dopamine is excessive, while dopamine levels play an important role in feelings of pleasure and experiences of different moods. If dopamine levels are imbalanced, sufferers can experience both positive and negative symptoms. The hypothesis states that excessive dopaminergic activity can lead to schizophrenia. The dopaminergic system plays an important role as a modulator of affective and cognitive functions. Dopamine D2 receptor polymorphism is known to be a risk factor for schizophrenia. Polymorphisms are determinants of clinical symptoms and can play a role in the effectiveness and side effects of antipsychotics, including aripiprazole. Aripiprazole is a second-generation antipsychotic, an antipsychotic with partial agonist activity against dopamine D2.

Keywords: polymorphism, DRD2, aripiprazole, schizophrenia

Submitted: 07 Agustus 2021

Accepted: 30 April 2022

DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v4i2.783>

1 Pendahuluan

Skizofrenia adalah gangguan jiwa berat yang ditandai dengan gangguan berpikir, bahasa, persepsi dan persepsi diri. Ini termasuk pengalaman psikosis seperti halusinasi dan delusi. Ini dapat dikompromikan dan merusak atau menurunkan penelitian untuk mencari nafkah [1]. Prevalensi gangguan mental dan emosional dengan gejala depresi dan kecemasan di atas usia 15 tahun mencapai 1 juta (6%). Dengan kata lain, di antara 271.39.889 orang di Indonesia, angka gangguan jiwa berat seperti skizofrenia adalah 1,7 per 1.000 penduduk [2].

Sistem dopaminergik berperan penting sebagai modulator fungsi afektif dan kognitif. Polimorfisme reseptor dopamine D2 diketahui sebagai salah satu faktor risiko dari skizofrenia. *Single-nucleotide polymorphism* (SNP) yang ada juga menjadi faktor penentu gejala klinis yang ada [3]. Selain itu, SNP pada reseptor ini dapat berperan dalam efektivitas dan efek samping antipsikotik, termasuk aripiprazole [4]. Aripiprazole adalah jenis antipsikotik generasi

kedua, merupakan antipsikotik dengan aktivitas agonis parsial terhadap dopamin D2 [5].

Reseptor Dopamin D2 (DRD2) berperan dalam limbik dan area ekor otak, memiliki dan menjadi agen target antipsikosis. Perubahan pada transmisi dan reseptor dopamin ini telah dihipotesiskan sebagai patofisiologi skizofrenia. Dopamin Reseptor D2 (DRD2) sangat kuat diduga sebagai kandidat gen itu mempengaruhi skizofrenia [6]. Polimorfisme gen DRD2 manusia terletak pada kromosom 11q22-23 dan disusun dalam 8 (delapan) ekson mencakup paling sedikit 270 kilobase. Secara signifikan, Polimorfisme gen DRD2 dikaitkan dengan respons klinis terhadap pengobatan obat antipsikotik [7]. Penemuan ini melibatkan Gen DRD2 dalam etiologi skizofrenia. Salah satu polimorfisme gen DRD2 yang telah diselidiki secara ekstensif adalah Polimorfisme -141C Ins/Del, sebuah sitosin (C) insersi/penghapusan di nukleotida posisi -141 dari 5' promotor wilayah (-141C Ins/Del), dan -141C Ins/Del adalah fungsional polimorfisme yang telah terbukti mengubah gen ekspresi in vitro [8]. Breen *et. al* dan Lafuente *et al*, mereka juga

menemukan studi hubungan antara DRD2 -141C Ins/Del gen polimorfisme dengan skizofrenia, dan alel Del adalah faktor pemicu kerentanan untuk skizofrenia [9]. Kemudian penelitian Xiao.L. *et al* menemukan bahwa polimorfisme Ins/Del -141C mungkin merupakan faktor kerentanan untuk skizofrenia pada populasi Han Cina [10]. Selanjutnya pada penelitian variasi genetik reseptor Dopamin D2 dan respons klinis terhadap pengobatan obat antipsikotik: Sebuah meta-analisis menemukan hubungan yang signifikan antara polimorfisme -141C Ins / Del dan respon obat antipsikotik. Hal ini mungkin disebabkan oleh fakta bahwa SNP ini terletak di wilayah promotor 5' dari *DRD2*, di mana SNP ini dapat mempengaruhi modulasi aktivitas transkripsi dan kepadatan reseptor D2 [11].

2 Metode Penelitian

Jenis telaah yang digunakan dalam artikel ini berbentuk literature review terhadap 38 literatur dari berbagai jurnal maupun textbook. Pengumpulan artikel dilakukan pada Juli–Oktober 2020.

3 Hasil dan Pembahasan

Kami mendapatkan 38 referensi yang berasal dari jurnal, *textbook*, situs WHO, situs FDA maupun situs pemerintah yang terkait tentang polimorfisme Rs 1799732 (-141C) dan respon terapi aripiprazole pada pasien skizofrenia.

Tabel 1. Pustaka Tentang Polimorfisme Gen DRD2, Neuroanatomi, Skizofrenia, Antipsikotik dan Aripiprazole

Topik	Jumlah Referensi	Referensi
Polimorfisme Gen DRD2	14	[3,4,10-21]
Neuroanatomi	2	[22-23]
Skizofrenia	5	[13, 24-27]
Antipsikotik Aripiprazole	12	[26,28-38]

3.1 Polimorfisme Gen DRD2

Dopamin adalah salah satu neurotransmitter yang menyebabkan RDS (reward depletion syndrome) dan membentuk senyawa yang disintesis dari asam amino tirosin terminal sinaptik dan dilepaskan di celah adaptor. Dopamin adalah neurotransmitter endokrin (neurotransmitter) yang termasuk

dalam kelompok katekolamin. Dopamin memainkan peran penting dalam mengatur kontrol motorik, motivasi, gairah, kognisi, dan kepuasan, serta banyak fungsi tingkat rendah seperti laktasi, dan erotis [12].

Dopamin menunjukkan bahwa skizofrenia disebabkan oleh aktivitas berlebihan dari jalur dopaminergik mesolimbik. Telah ditemukan bahwa amfetamin, yang meningkatkan pelepasan dopamin, dapat menyebabkan gangguan psikotik seperti skizofrenia, dan antipsikotik bekerja dengan memblokir reseptor dopamin, terutama reseptor D2 skizofrenia. [13].

Ada lima subtype reseptor dopamin, yang dapat dibagi menjadi dua kelompok. Kelompok pertama termasuk D1 dan D5, yang merangsang pembentukan cAMP dengan mengaktifkan protein G yang merangsang. Kelompok kedua berisi reseptor D2, D3, dan D. Reseptor D2 menghambat pembentukan cAMP dengan mengaktifkan protein represor G. Beberapa data menunjukkan bahwa reseptor D3 dan D memiliki mekanisme aksi yang serupa. yang membedakan D1, D2 dan D3 adalah lokasi distribusi reseptor. Reseptor D3 terutama terkonsentrasi di nukleus accumbens, tetapi di daerah lain reseptor D juga ditemukan di korteks frontal dan daerah lain. Pasien dengan skizofrenia mengalami peningkatan produksi dopamin [15]. Kemudian, dari hasil penelitian, gen yang diduga terlibat dalam skizofrenia diidentifikasi sebagai reseptor dopamin (gen DRD2) (gen DRD3), transporter dopamin dan neuromodulin. [16].

Dopamin disintesis dari tirosin dalam proses dua langkah, di mana tirosin hidroksilase (TH) adalah enzim pembatas laju dalam reaksi. Kesimpulannya adalah bahwa DA adalah prekursor sintesis NE, meskipun awalnya dianggap bahwa (DA) tidak memiliki sifat sinyalnya sendiri, tetapi hanya merupakan perantara yang diproduksi oleh NE [3].

Dopamin terlibat dalam banyak proses fisiologis dan perilaku, termasuk kognisi, gerakan, emosi, motivasi, dan penghargaan. Kelainan pada sistem dopaminergik sentral dapat menyebabkan berbagai penyakit neuropsikiatri, termasuk penyakit Parkinson, attention hyperactivity disorder (ADHD), skizofrenia, gangguan bipolar, gangguan makan, dan kecanduan [4].

Gen DRD2 manusia terletak pada kromosom 11q22-23, tersusun dalam 8 (delapan) ekson, meliputi minimal 270 kilobase. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa antagonis D2 dapat merusak atribusi motivasi nilai dan menginduksi respons emosional yang dilaporkan sendiri. Dalam beberapa dekade terakhir, banyak polimorfisme telah ditemukan pada gen ini, seperti polimorfisme -141C Ins/Del [20].

Polimorfisme -141 Ins/Del (rs1799732) terletak di daerah 5'promotor DRD2. SNP ini dapat mempengaruhi aktivitas transkripsi dan regulasi densitas reseptor D2 [11]. Berdasarkan teori-teori yang muncul, dapat dilihat dari beberapa pengamatan bahwa banyak obat antipsikotik sangat memblokir DRD2 postsinaptik di sistem saraf pusat, terutama limbik otak tengah dan sistem striatum-frontal, termasuk aripiprazole dan Risperidone [20;13].

Polimorfisme -141C Ins/Del pada gen DRD2 mungkin terkait dengan kerentanan terhadap skizofrenia. Menurut laporan, polimorfisme -141C Ins/Del (rs1799732) dari DRD2 dikaitkan dengan risiko skizofrenia, tetapi hasilnya tidak konsisten [21].

Penelitian Xiao L dkk menemukan bahwa polimorfisme Ins/Del -141C mungkin merupakan faktor kerentanan untuk skizofrenia pada populasi Han. [10]. Dalam studi varian genetik reseptor dopamin D2 dan respons klinis terhadap terapi obat antipsikotik: Sebuah meta-analisis menemukan hubungan yang signifikan antara polimorfisme -141C Ins/Del dan respons obat antipsikotik. Ini mungkin karena SNP terletak di wilayah 5'promotor DRD2, di mana hal itu dapat mempengaruhi aktivitas transkripsi dan regulasi kepadatan reseptor D2 [12].

3.2 Neuroanatomi

Sistem saraf pusat terletak di rongga punggung tubuh, otak terletak di rongga tengkorak, dan sumsum tulang belakang terletak di kanal tulang belakang. Pada vertebrata, otak dilindungi oleh tengkorak dan sumsum tulang belakang dilindungi oleh tulang belakang. Baik otak dan sumsum tulang belakang ditutupi oleh lapisan pelindung yang disebut meninges. Sistem saraf pusat memiliki fungsi mengkoordinasikan semua aktivitas tubuh manusia. Dalam mengkoordinasikan seluruh aktivitas tubuh manusia, sistem saraf

pusat dibantu oleh sistem saraf tepi, yang merupakan penghubung antara impuls sistem saraf pusat dengan sel-sel fisik.[22].

Dopamin 2 adalah umpan balik negatif karena menyebabkan pelepasan neurotransmitter ketika diaktifkan. Reseptor alfa 2 juga terdapat pada trombosit, yang bertindak sebagai mediator agregasi trombosit dengan mempengaruhi konsentrasi enzim trombosit adenilat siklase. Pada sistem saraf pusat, penggunaan obat-obatan seperti clonidine atau dexmedetomidine untuk merangsang 2 post-sinaptik akan meningkatkan konduksi membran dan hiperpolarisasi, sehingga mengurangi kepentingan pembiusan. Sistem pensinyalan transmembran terdiri dari tiga bagian, yaitu: (a) situs pengenalan, (b) situs efektor atau katalitik, dan (c) protein transduksi atau kopling. Peran dopamin sebagai neuromodulator dalam psikosis ditunjukkan dengan penggunaan stimulan psikotik yang menyebabkan pelepasan dopamin sehingga dapat diatasi dengan menggunakan penghambat dopamin. Studi neuroimaging mengkonfirmasi bahwa pasien dengan skizofrenia telah meningkatkan sintesis dopamin [23].

3.3 Skizofrenia

Skizofrenia dari bahasa "Yunani" dan memiliki dua kata. Artinya, "skizofrenia" adalah keretakan atau perpecahan, dan "Fren" adalah pikiran yang terbagi, selalu dikaitkan dengan fungsi emosional. Dengan demikian, pengidap skizofrenia adalah mereka yang mengalami patah mental atau kepribadian dan kehancuran emosional. [24].

Skizofrenia adalah penyakit yang menyerang otak. Otak memiliki proses yang mentransmisikan pesan kimia (neurotransmitter) untuk menyampaikan pesan ke otak. Pada pasien dengan skizofrenia, neurotransmitter dopamin diproduksi secara berlebihan, dan tingkat dopamin ini memainkan peran penting dalam produksi kesenangan dan berbagai pengalaman gairah. Pasien dapat mengalami gejala positif dan negatif jika kadar dopamin tidak seimbang, berlebihan atau kekurangan [24].

Hipotesis menyatakan bahwa aktivitas dopaminergik yang berlebihan dapat menyebabkan skizofrenia. Perkembangan teori ini didasarkan pada dua pengamatan. Pertama,

kemanjuran dan kemanjuran sebagian besar antipsikotik (yaitu antagonis reseptor dopamin) terkait dengan kemampuannya untuk bertindak sebagai antagonis reseptor dopamin 2. Kedua, obat-obatan yang menaikkan aktivitas dopaminergik, terutama amfetamin, memiliki efek psikometrik. Teori yang mendasari ini menjelaskan apakah peningkatan aktivitas dopaminergik disebabkan oleh pelepasan dopamin yang berlebihan, kelebihan reseptor dopamin, hipersensitivitas reseptor dopamin terhadap dopamin, atau kombinasi dari mekanisme. Jalur dopaminergik otak yang terlibat juga tidak dirinci dalam teori ini, tetapi jalur otak tengah dan limbik lebih sering dikutip. Dopamin memainkan peran penting dalam patofisiologi [25].

Pada skizofrenia, perjalanan klinis berlangsung lambat dan terdiri dari beberapa tahap mulai dari ada (penyakit primer), fase aktif, dan keadaan sisa (residual) [13].

Beberapa penyebab patofisiologis skizofrenia adalah:

- a. Peningkatan ukuran ventrikel, penurunan ukuran otak, dan asimetri otak.

Penurunan volume hipokampus dikaitkan dengan penurunan fungsi neuropsikiatri dan penurunan respons terhadap antipsikotik tipikal [26].

- b. Hipotesis dopaminergik.

Skizofrenia dapat disebabkan oleh aktivitas yang berlebihan atau penurunan aktivitas dopaminergik di area tertentu di otak dan reseptor dopamin yang abnormal. Overaktivitas reseptor dopamin di bagian tengah ekor dikaitkan dengan perkembangan gejala positif. Di sisi lain, penurunan aktivitas reseptor dopamin di korteks prefrontal dikaitkan dengan munculnya gejala negatif [27]. Dopamin disekresikan oleh neuron yang badan selnya terletak di daerah tegmental otak tengah dan terletak di otak tengah dan otak bawah. Neuron ini menginduksi keadaan hiperaktivitas dopaminergik dalam sistem mesolimbik. Dopamin disekresikan secara medial dan anterior ke sistem limbik, terutama di hipokampus, amigdala, nukleus kaudatus, nukleus dan lobus frontal, yang merupakan pusat kontrol perilaku [27].

- c. Disfungsi glutamat-channel.

Aktivitas glutamat yang berkurang dikaitkan dengan perkembangan gejala skizofrenia [26].

- d. Gangguan serotonin (5HT).

Pasien skizofrenia menyimpan kadar serotonin 5HT yang tinggi. Hal ini juga terkait dengan peningkatan ukuran ventrikel [26].

3.4 Aripiprazole

Pada skizofrenia, perjalanan klinis berlangsung lambat dan mencakup beberapa tahap yang dimulai dengan keadaan anterior (penyakit awal), aktif, dan residual (sisa).

Beberapa patofisiologi yang mendasari etiologi skizofrenia adalah:

- a. pembesaran ventrikel, pengurangan ukuran otak, dan asimetri otak.

Penurunan volume hipokampus dikaitkan dengan penurunan gangguan neuropsikiatri dan penurunan respons terhadap antipsikotik tipikal [26].

- b. Hipotesis dopaminergik.

Skizofrenia dapat disebabkan oleh aktivitas yang berlebihan atau penurunan aktivitas dopaminergik di area tertentu di otak, dan reseptor dopamin (DA) yang abnormal. Overaktivitas reseptor dermal dopamin (DA) dikaitkan dengan perkembangan gejala positif. Di sisi lain, penurunan aktivitas reseptor dopamin (DA) di korteks prefrontal dikaitkan dengan perkembangan gejala negatif [27].

Dopamin aripiprazole, yang badan selnya disekresikan oleh neuron di otak ventral, adalah obat antipsikotik dengan mekanisme aksi yang unik. Aripiprazole bertindak sebagai penstabil sistem dopaminergik, yang mungkin lebih penting dalam mengobati gejala positif dan negatif skizofrenia [28].

Aripiprazole dimetabolisme menjadi dehydroaripiprazole dan beberapa metabolit lainnya terutama oleh isozim CYP3A dan CYP2D6. Dehydroaripiprazole kemudian dimetabolisme oleh CYP3A dan CYP2D6 menjadi berbagai komponennya, yang diekskresikan dalam urin dan feses. Pemberian bersama aripiprazole dengan inhibitor CYP3A atau CYP2D6 dapat mempengaruhi profil farmakokinetik. Pemberian aripiprazole dan itraconazole secara bersamaan menghasilkan penurunan 30-50% dalam pembersihan

sistemik zat antara CYP2D6 dan metabolisme cepat. Polimorfisme CYP2D6 mempengaruhi konsentrasi plasma dan profil farmakokinetik aripiprazole dan metabolit aktifnya. Paparan hingga 60% meningkat dibandingkan dengan subjek normal dapat terjadi pada metabolisme yang buruk [29].

Dalam praktek klinis pada tahun 2002, aripiprazole diperkenalkan sebagai turunan quinolinone [32; 31; 33]. Aripiprazole menunjukkan aktivitas agonis parsial terhadap reseptor dopamin 2 (D2) dan serotonin 1A (5HT1A) dan aktivitas antagonis kuat terhadap reseptor 5HT2A [30;31]. Dehydroaripiprazole, metabolit aktif aripiprazole, juga memiliki afinitas yang sama untuk reseptor D2 dan tidak menunjukkan profil farmakologis yang berbeda secara signifikan dari senyawa induknya [32]. Aripiprazole dimetabolisme oleh isoenzim CYP2D6 dan CYP3A [34].

Aripiprazole tidak hanya bekerja sebagai agonis D2 parsial dan aripiprazole, tetapi juga sebagai antagonis fungsional, ketika kadar dopamin tinggi, seperti di jalur mesolimbik, tetapi kadar dopamin normal di beberapa tempat. Oleh karena itu, aripiprazole dipercaya dapat mengurangi gejala positif skizofrenia tanpa menyebabkan diskinesia atau meningkatkan prolaktin. Di daerah dengan kadar dopamin rendah, seperti rute kulit, aripiprazole bertindak sebagai agonis fungsional [35]. Dalam studi praklinis, aripiprazole telah menunjukkan aktivitas antagonis D2 dalam kondisi hipersektif, yang dikaitkan dengan kontrol dan aktivitas gejala positif. Agonis D2 meminimalkan perubahan prolaktin dan efek samping ekstrapiramidal di bawah kondisi yang dapat diinduksi lemah terkait dengan gejala negatif skizofrenia dan peningkatan efek kognitif [36].

Antipsikotik mengurangi kejadian gejala psikotik aktif dan mengurangi tingkat kekambuhan. Sekitar 70% pasien diobati dengan antipsikotik untuk mencapai remisi. Obat-obatan yang digunakan untuk skizofrenia memiliki berbagai sifat farmakologis, yang semuanya memiliki kemampuan yang sama untuk memusuhi reseptor dopamin pascasinaps di otak [37]. Fakta bahwa beberapa antipsikotik atipikal memiliki efek yang lebih kecil pada DRD2 dan efektif pada skizofrenia telah menyoroti peran reseptor dopamin dan non-dopamin lainnya [26].

Waktu paruh rata-rata aripiprazole adalah 75 jam setelah pemberian oral dan hingga 9 jam untuk metabolit aktif dehydroaripiprazole. Konsentrasi konstan dicapai 1 hari setelah pemberian dosis. Konsentrasi plasma puncak dicapai dalam 35 jam setelah pemberian oral. Bioavailabilitas tablet dapat mencapai 87%, tetapi konsentrasi plasma lebih tinggi dengan larutan oral. Pemberian makanan, terutama yang berkadar lemak tinggi, tidak mengubah konsentrasi plasma maksimum (C_{max}), tetapi mencegah tercapainya waktu hingga konsentrasi maksimum (T_{max}) dalam plasma sekitar 3 jam. Volume distribusi keadaan tunak sangat 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, dan berat badan. Saturasi DRD2 dicapai pada konsentrasi plasma 100-150 ng/mL pada pasien dan 100-200 ng/mL pada subjek sehat. Perbaikan gejala diamati pada konsentrasi serum 150-300 ng / mL. Aripiprazole juga dapat digunakan sebagai injeksi intramuskular. Setelah injeksi intramuskular, T_{max} dicapai dalam 1 jam, bioavailabilitas 100%, C_{max} 19% lebih tinggi dengan tablet oral, dan AUC 90% lebih tinggi dengan tablet oral dalam 2 jam injeksi [29].

Pembersihan sistemik aripiprazole berkurang secara signifikan oleh paroxetine dan fluvoxamine. Kombinasi aripiprazole dan carbamazepine secara signifikan mengurangi C_{max} aripiprazole dan dehydroaripiprazole [29]. aripiprazole memiliki afinitas yang sangat tinggi untuk DRD2. Aripiprazole mengikat hingga 95% ke DRD2 di striatum tetapi tidak merangsang ligan endogen seperti DRD2 dan dopamin. Oleh karena itu, aktivitas intrinsik aripiprazole lebih rendah daripada dopamin [29].

Efek aripiprazole diperkirakan berfluktuasi terhadap DRD2 dari waktu ke waktu dan dapat bertindak sebagai antagonis pada dopamin sinaptik tingkat tinggi dan sebagai agonis DRD2 parsial pada tingkat dopamin rendah. Kombinasi sifat pengikatan ketat dan agonis parsial DRD2 diyakini berperan dalam profil terapi aripiprazole yang disukai. Aripiprazole juga bertindak sebagai obat yang selektif secara fungsional, mengubah

- [16] Saiz.P.A., Garcí'a-Portilla MP and Arango C. Genetic polymorphisms in the dopamine2 receptor (DRD2), dopamine-3 receptor (DRD3), and dopamine transporter (SLC6A3) genes in schizophrenia: data from an association study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34: 26–31.
- [17] Gejman PV, Sanders A, Duan J. The Role of Genetics in the Etiology of Schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*, 2010 Mar; 33: 35–66.
- [18] Murray RM, Lappin J, Di Forti M. Schizophrenia: From Developmental Deviance to Dopamine Dys regulation. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2008 Aug; 18 (3): S129-34.
- [19] He M, Yan H, Duan ZX, Qu W, Gong HY, Fan ZL, Kang JY, Li BC, Wang JM. 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.
- [20] Katzung BG. *Basic & Clinical Pharmacology: Antipsychotic Agents & Lithium*. 4th ed. New York: McGraw Hill; 2018. p. 511-31.
- [21] Wang, Y, Liu L, Xin L, Fan D, Ding N, Hu Y, Cai G, Wang L, Xia Q, Li X, Yang X, Zou Y, Pan F. The -141C Ins/Del and Taq1A Polymorphism in the Dopamine D2 Receptor Gene may confer Susceptibility to Schizophrenia in Asian Populations. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2016; 30: 1-7.
- [22] Meidian, Abdul Chalik. Modul mata kuliah neurosains. Universitas Esa Unggul. 2018. Diakses tanggal 11 Desember 2019 dari <https://digilib.esaunggul.ac.id/public/UEU-Course-9732-Modul%20Praktikum%20FNS%20216%20Neurosains>. Image. Marked. pdf.
- [23] Stoelting RK. *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice: Autonomic Nervous System*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 643-53.
- [24] Buchanan RW, Carpenter WT. Concept of Scizophrenia. Dalam : Sadock BJ, Sadock VA, eds. Kaplan & Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Edisi Kedelapan. Vol I. Philadelphia : Lippincott Williams & Willkins. 2005 : h. 1329 – 44.
- [25] Buku Ajar Psikiatri. Badan Penerbit FK UI. Jakarta, 2013 pp. 173-198
- [26] Wells, et al. *Pharmacotherapy Handbook* 7th Edition. 2009. New York:McGraw-Hill.
- [27] Guyton dan Hall. *Guyron and Hall Medical Physiology* 12th Edition.2011. Philadelphia: Elsevier.
- [28] Vanni N, Inzerillo MT. Aripiprazole: a new antipsychotic agent with a unique mechanism of action. *P&T*.Vol. 28, No. 4. April 2003.
- [29] 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.
- [30] Hertz MI, Marder SR. Schizophrenia. *Comprehensive treatment and management*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
- [31] Van Kammen DP, Marder SR. Serotonin-dopamine antagonist (atypical or second generation antipsychotics). In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. *Kaplan's & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*. Volume I. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2005,p.2914-2937.
- [32] Schatzberg AF, Nemeroff CB. *Textbook of psychopharmacology*. 4th edition. American Psychiatric Publishing. 2009, p.716-28. 26.
- [33] Kane JM, Carson WH, Saha AR, McQuade RD, Ingenito GG, Limbroff DL, Ali MW. Efficacy and safety of aripiprazol and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 63:9, September 2002:763- 76.
- [34] Regional Drug And Therapeutic Centre. Aripiprazole. *New Drug Evaluation*, No. 63, July 2004
- [35] Kasper S, Lerman MN, McQuade RD, Saha A, Carson WH, Ali M, Archibald D, Ingenito G, Marcus R, Pigott T. Efficacy and Safety of Aripiprazole vs. Haloperidol for Long-term Maintenance Treatment Following Acute Relapse of Schizophrenia, *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2003; 6, 325-37.
- [36] Marder SR, McQuade RD, Stock E, Kaplita S, Marcus R, Safferman AZ, Saha A, et al. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. *Schizophrenia Research*. 2003; 61, 123-136.
- [37] Sadock VA. Kaplan & Sadocks's *Concise Textbook of Clinical Psychiatry: Schizophrenia*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2008, p. 15677.
- [38] IMS Health. National Prescription Audit (NPA) and Total Patient Tracker (TPT). FDA Drug Safety Communication: FDA warns about new impulse-control problems associated with mental health drug aripiprazole (Abilify, Abilify Maintena, Aristada). Diakses pada tanggal 22 Oktober 2020 dari situs : <https://www.fda.gov/drugs/drug-safe-ty-and-availability/fda-drug-safetyco-mmunication-fda-warns-about-new-impulse-control-problems-associated-mental-health>. 2016.