

Review Artikel: Polimorfisme Gen Serotonin Mempengaruhi Pengobatan Risperidone dan Clozapine Pada Pasien Skizofrenia

James Prasetyo Laksono, Rano Kurnia Sinuraya

Program Studi Sarjana, Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran,
Sumedang, Indonesia
e-mail: jamesprasetyo@gmail.com

Abstrak

Skizofrenia merupakan penyakit kejiwaan yang ditandai dengan halusinasi, delusi, kehilangan motivasi dan menarik diri dari lingkungan sosial. Adanya heterogenitas pada respon pengobatan skizofrenia pada setiap individu membuat strategi pengobatan menggunakan sistem *trial and error*. Strategi pengobatan ini sangat merugikan pasien mengingat efek samping obat yang mungkin terjadi. Salah satu kemungkinan terjadinya *trial and error* adalah adanya polimorfisme gen pada reseptor target obat, salah satunya ialah gen yang berhubungan dengan serotonin. Tujuan penulisan artikel *review* ini adalah untuk mengkaji pengaruh polimorfisme gen serotonin terhadap efek klinis pengobatan dengan risperidone dan clozapine. Metode dalam artikel *review* ini adalah penelusuran data dari berbagai artikel jurnal berbasis Pubmed dan Google Scholar dengan kata kunci "*Polymorphism, Serotonin Gene, Risperidone, Clozapine*". Hasil dari *review* ini adalah adanya pengaruh yang diberikan polimorfisme gen serotonin terhadap efek klinis yang dihasilkan dari pengobatan risperidone dan clozapine, sehingga penulis menyimpulkan bahwa polimorfisme gen dapat menjadi salah satu penyebab terjadinya *trial and error* pada pengobatan skizofrenia.

Kata kunci: Clozapine, Polimorfisme, Risperidone, Serotonin, Skizofrenia.

Abstract

Schizophrenia is a psychiatric disorder characterized by hallucinations, delusions, loss of motivation and withdrawal from the social environment. The presence of heterogeneity from treatment response of schizophrenia in each individual patient leads to the usage of a trial and error system in the treatment strategy. This treatment strategy is very disadvantageous to the patient because of the possible side effects from the drug. One possible occurrence of trial and error is the presence of gene polymorphisms in drug target receptors, one of which is the serotonin gene. The purpose of this review is to examine the effect of serotonin gene polymorphism on clinical effects of treatment with risperidone and clozapine. The method in this review article is data-based searching from Pubmed and Google Scholar-based journal articles using the keyword such as "Polymorphism, Serotonin Gene, Risperidone, Clozapine". The results of this review showed that there are effect of serotonin gene polymorphism on the clinical effects result from the treatment of risperidone and clozapine. We conclude that gene polymorphism can be one of the possible causes of trial and error in schizophrenia treatment.

Keywords: Clozapine, Polymorphism, Risperidone, Serotonin, Schizophrenia.

Diserahkan: 30 Agustus 2018, Diterima 1 September 2018

Pendahuluan

Skizofrenia merupakan penyakit kejiwaan yang biasanya ditandai dengan halusinasi, delusi, kehilangan motivasi dan menarik diri dari lingkungan sosial.^[1]

Skizofrenia merupakan penyakit yang sangat berbahaya karena dapat membuat penderitanya dapat melakukan tindakan bunuh diri. Pengobatan penyakit skizofrenia saat ini dapat dilakukan dengan

obat antipsikotik, di mana obat ini dapat dibagi menjadi dua golongan, yaitu generasi pertama antipsikotik atau sering disebut tipikal antipsikotik, dan generasi kedua antipsikotik atau atipikal antipsikotik. Adanya heterogenitas dari respon terapi dengan antipsikotik pada setiap individu membuat pengobatan skizofrenia menggunakan sistem *trial and error*, yaitu suatu strategi pengobatan yang akan mengganti terapi dengan obat lain apabila terapi yang sedang dijalani tidak berhasil^[2]. Strategi pengobatan ini sangat berbahaya mengingat efek samping obat yang mungkin terjadi pada pasien. Salah satu kemungkinan yang menyebabkan sistem *trial and error* ini adalah adanya polimorfisme pada gen-gen di setiap individu, salah satunya ialah gen yang berhubungan dengan serotonin.

Serotonin (5-HT) merupakan salah satu neurotransmitter dalam tubuh manusia yang berfungsi mengatur tingkah laku, gejala psikologis, dan fungsi fisiologis, seperti suasana hati, tidur, nafsu makan, dan aktivitas seksual.^[3] Kekurangan neurotransmitter serotonin dalam tubuh sangat erat kaitannya dengan penyakit gangguan kejiwaan, termasuk salah satunya ialah skizofrenia. Hipotesa ini pertama kali disebutkan oleh Wooley^[4] dan Gadduma^[5] atas efek fisikomimetik dari LSD (memiliki struktur yang mirip dengan serotonin) dan antagonisnya pada reseptor serotonin di otak. Bermula dari hipotesa inilah pada tahun-tahun berikutnya gencar dilakukan penelitian mengenai hubungan serotonin terhadap penyakit skizofrenia, salah satunya ialah pengaruh polimorfisme gen yang berhubungan dengan serotonin terhadap penyakit skizofrenia.

Terdapat banyak macam gen yang berhubungan dengan serotonin, seperti gen 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆, dan 5-HT₇ yang mengkode serotonin

reseptor dan 5-HTT mengkode transporter serotonin.^[6] Setiap polimorfisme yang terjadi pada gen-gen tersebut dapat memberikan efek klinis yang berbeda pada penyakit skizofrenia, seperti pada penelitian oleh Arranz^[7] yang menyebutkan bahwa polimorfisme alel pendek pada gen 5-HTT akan menyebabkan berkurangnya respon pengobatan dengan obat clozapine. Oleh karena itu, penulisan artikel *review* ini bertujuan untuk melihat perbedaan efek klinis yang dapat dihasilkan dari setiap polimorfisme gen yang berhubungan dengan serotonin terhadap pengobatan obat antipsikotik, di mana pada artikel *review* ini adalah risperidone dan clozapine berdasarkan jurnal yang telah dipublikasikan.

Metode

Metode yang digunakan dalam artikel *review* ini adalah penelusuran data-data penelitian yang berkaitan dengan pengaruh polimorfisme gen yang berhubungan dengan serotonin terhadap pengobatan dengan risperidone dan clozapine berbasis Pubmed, dan Google Scholar dengan kata kunci “*Polymorphism, Serotonin Gene, Risperidone, Clozapine*”. Referensi yang diperoleh seluruhnya merupakan artikel penelitian dalam bahasa Inggris. Jumlah referensi yang diperoleh sebanyak 45 artikel jurnal.

5-HT_{1A}

Reseptor 5-HT_{1A} terletak pada *raphe nuclei* dan berhubungan dengan autoreseptor somatodendritik. Reseptor 5-HT_{1A} mempunyai efek menghambat pada neuron 5-HT, dan pemberian obat agonist 5-HT_{1A} seperti 8-OH-DPAT, gepirone, buspirone, dan ipsapirone akan mengurangi dan menghambat pelepasan serotonin dari *raphe nuclei*^[8]. Polimorfisme yang terjadi

pada reseptor 5-HT_{1A} terjadi pada -1019C/G atau rs6295. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Reynolds^[9], disebutkan bahwa pasien yang memiliki genotip C/C menunjukkan penurunan gejala negatif dengan pemberian obat antipsikotik atipikal. Hasil ini juga serupa oleh penelitian dari Wang^[10] dan Mössner^[11] yang menyebutkan bahwa terdapat penurunan gejala negatif akibat pemberian obat risperidone. Hal ini disebabkan oleh karena alel G akan meningkatkan ekspresi reseptor 5-HT_{1A} pada prasinaptik dan pascasinaptik sehingga mengurangi neurotransmisi serotoninergik secara keseluruhan dikarenakan meningkatnya umpan balik penghambatan otomatis^[12].

5-HT_{2A}

Reseptor 5-HT_{2A} merupakan mayoritas target obat atipikal antipsikotik^[13]. Pada sistem saraf pusat, reseptor 5-HT_{2A} banyak ditemukan pada bagian pascasinaps non-serotonergik neuron dalam neokorteks klastrum, organ penciuman dan basal ganglia di mana reseptor ini bekerja menekan pelepasan sel median prefrontal, menghambat pelepasan neurotransmitter dan juga mengatur tidur^[14]. Terdapat empat polimorfisme yang umum terjadi pada reseptor 5-HT_{2A}, yaitu pada 102T/C, 1438G/A, His452Tyr, dan Thr25Asn.

Lane^[14] dalam penelitiannya menyebutkan bahwa pasien dengan genotip C/C pada polimorfisme 102T/C menunjukkan penurunan gejala umum dan negatif setelah pemberian terapi dengan risperidone selama 5 minggu. Hal ini berbeda dengan terapi menggunakan clozapine. Arranz menyebutkan bahwa pasien dengan genotip C/C memberikan respon yang buruk^[16] bahkan tidak memberikan respon sama sekali dengan terapi clozapine^[17]. Hal ini juga didukung

oleh penelitian dari Nothen^[18], Masellis^[19], Malhotra^[20], dan Lin^[21]. Sebaliknya Kim^[23] menyebutkan bahwa pasien dengan genotip T/T memberikan respon yang lemah terhadap pengobatan risperidone. Kim juga menyebutkan bahwa pasien yang memiliki genotip C, baik itu C/C maupun C/T akan lebih responsif terhadap pengobatan risperidone dibandingkan pasien yang tidak memiliki genotip C (T/T)^[22].

Pada polimorfisme pada 1438G/A, Hamdani^[23] menyebutkan bahwa pasien dengan genotip A/A menunjukkan penurunan gejala negatif setelah pengobatan dengan obat antipsikotik atipikal, termasuk risperidone dan clozapine. Namun pada pasien dengan genotip G/G, Arranz menyebutkan bahwa terapi dengan clozapine memberikan respon yang buruk^[24].

Pada pasien dengan polimorfisme pada His452Tyr, pasien yang memiliki asam amino tirosin akan memberikan respon yang buruk pada pengobatan dengan clozapine^[25,26,16]. Namun hasil ini berbeda dengan apa yang Malhotra^[20] lakukan, di mana pada penelitiannya didapatkan tidak adanya hubungan sama sekali antara polimorfisme terhadap pengobatan clozapine. Perbedaan hasil ini mungkin disebabkan karena perbedaan ras pada pasien yang diamati, karakteristik dari pasien, tingkat keparahan dari pasien, dan metode yang digunakan.

Pada polimorfisme Thr25Asn, belum terdapat banyak penelitian yang membahasnya. Menurut sepengetahuan penulis, hanya satu penelitian yang mengungkapkan bahwa pada polimorfisme ini tidak ada hubungan terhadap pengobatan dengan clozapine^[18].

5-HT_{2c}

Reseptor 5-HT_{2c} sangat erat hubungan dengan berat badan. Penelitian yang dilakukan oleh [27] pada tikus menunjukkan bahwa menghilangkan reseptor ini dapat meningkatkan asupan makanan dan mengakibatkan obesitas. Sebaliknya pemberian agonis reseptor 5-HT_{2c} dapat berguna untuk menurunkan berat badan [28].

Polimorfisme pada reseptor ini yang terjadi pada 759T/C dapat menurunkan gejala umum dan negatif setelah pemberian obat risperidone [29], dan meningkatkan efikasinya [30]. Pada polimorfisme yang terjadi akibat VNTR, Arranz [31] menyebutkan bahwa pasien dengan alel pendek menunjukkan respon yang baik terhadap pengobatan clozapine. Hal ini juga sejalan pada polimorfisme yang terjadi pada Cys23Ser yang menunjukkan bahwa pasien dengan asam amino serin menunjukkan respon yang baik juga terhadap clozapine [32]. Namun pada tahun berikutnya Rietschel [33] berdasarkan penelitiannya menyebutkan bahwa tidak adanya hubungan antara polimorfisme Cys23Ser terhadap pengobatan clozapine. Perbedaan hasil ini mungkin disebabkan karena adanya heterogenitas pada dua grup studi pasien yang diamati, salah satunya ras pasien, hasil yang dihasilkan berupa negatif palsu, perbedaan durasi dan dosis terapi yang diberikan, dan perbedaan instrumen yang digunakan untuk mengetahui respon yang dihasilkan [33].

5-HT_{3A}, 5-HT_{3B}, 5-HT_{5A}, 5-HT₇

Pada reseptor ini belum terdapat banyak penelitian yang menyebutkan pengaruh polimorfisme terhadap pengobatan dengan antipsikotik atipikal. Polimorfisme yang terjadi pada reseptor 5-HT_{3A}, 5-HT_{3B}, 5-HT_{5A}, dan 5-HT₇ secara berurutan ialah 178-C/T dan 1596-A/G, CA-repeat, -19-G/C dan 12-A/T, dan 267-T/C. Berdasarkan

penelitian yang telah dilakukan diketahui bahwa tidak ada hubungan antara polimorfisme pada reseptor 5-HT_{3A}, 5-HT_{3B}, 5-HT_{5A} terhadap pengobatan dengan clozapine [34,35] dan pada 5-HT₇ terhadap pengobatan dengan risperidone [36].

5-HT₆

Obat-obat antipsikotik seperti clozapine, olanzapin, dan rilapine serta obat antidepresan seperti clomipramin, dan amitriptylamin memiliki afinitas yang tinggi dan bersifat sebagai antagonis pada reseptor 5-HT₆. Oleh sebab itu ada kemungkinan reseptor ini memiliki peran dalam menginduksi terjadinya penyakit psikiatri [37].

Polimorfisme yang terjadi pada reseptor 5-HT₆ terjadi pada daerah 267T/C. Berdasarkan penelitian, pasien dengan genotip T/T memberikan respon yang baik terhadap pengobatan dengan risperidone [38] dan Yu [39] juga menyatakan demikian pada terapi dengan clozapine. Namun pada terapi dengan clozapine, Masellis [40] menyebutkan bahwa tidak ada hubungan antara polimorfisme terhadap pengobatan dengan clozapine. Perbedaan hasil ini mungkin dikarenakan adanya perbedaan ras pasien yang diamati, dan mungkin adanya polimorfisme fungsional 5-HT₆ yang tidak teridentifikasi pada penelitian oleh Yu, sehingga memengaruhi pembagian grup pasien yang memberi respon dan yang tidak. Hal inilah yang mungkin menyebabkan adanya positif palsu pada penelitian yang dilakukan oleh Yu [40].

5-HTT

Gen 5-HTT memiliki 2 polimorfisme yang umum terjadi, yaitu 17 pasang basa *variable number of tandem repeats* (VNTRs) pada bagian intron dan pemasukan atau penghilangan 44 pasang basa pada bagian promotor (5-HTTLPR). Pemasukan 44 pasangan basa pada polimorfisme 5-HTTLPR akan membuat

alel panjang dan penghilangannya akan membuat alel pendek, di mana alel pendek ini akan mengurangi transkripsi efisiensi dari gen 5-HTT, dan membuat ekspresi 5-HTT dan pengembalian kembali dari serotonin berkurang^[41].

Hasil dari polimorfisme gen ini terhadap terapi dengan antipsikotik atipikal berbagai macam. Ada yang menyebutkan bahwa terdapat hubungan antara polimorfisme ini terhadap terapi, seperti Vásquez^[42] yang menyebutkan bahwa pasien dengan alel heterozigot (l/s) menunjukkan penurunan gejala negatif skizofrenia setelah pengobatan dengan clozapine, Wang^[43] yang menyebutkan bahwa polimorfisme ini memberikan respon yang baik terhadap pengobatan dengan risperidone, dan Arranz^[31] menyatakan bahwa pasien dengan alel pendek (s/s) memberikan respon yang buruk terhadap pengobatan dengan clozapine. Namun terdapat juga yang menemukan bahwa tidak adanya hubungan antara polimorfisme ini terhadap terapi, terkhususnya terapi dengan clozapine^[44,45,46]. Perbedaan hasil ini mungkin dikarenakan clozapine yang memiliki target reseptor neurotransmitter yang bervariasi, perbedaan ras pasien yang memengaruhi pada frekuensi alel pasien, perbedaan sumber sampel dan metode studi yang digunakan oleh setiap penulis^[44].

Simpulan

Polimorfisme pada gen serotonin dapat mempengaruhi pengobatan skizofrenia dengan obat atipikal risperidone dan clozapine.

Pendanaan

Penulisan artikel *review* ini tidak menerima bantuan dana dari pihak manapun

Konflik Kepentingan

Para penulis menyatakan bahwa tidak terdapat konflik kepentingan dalam penulisan artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Picchioni, M. M. Schizophrenia. *British Medical Journal*. 2014; 335(7610): 91-95.
2. Lally J., MacCabe J. H. Antipsychotic Medication in Schizophrenia: A Review. *British Medical Bulletin*. 2015; 0 (0): 1-11.
3. Goldman, N., Gleib, D. A., Lin, Y. H., Weinstein, M. The Serotonin Transporter Polymorphism (5-HTTLPR): Allelic Variation and Links With Depressive Symptoms. *Depression and Anxiety*. 2010; 27: 260-269.
4. Wooley, D. W., Shaw, E. A Biochemical and Pharmacological Suggestion About Certain Mental Disorders. *Proceedings of The National Academy of Science of The USA*. 1954; 40: 228-231.
5. Gaddum, J. H., Hameed, K. A. Drugs Which Antagonize 5-hydroxytryptamine. *British Journal of Pharmacology*. 1954; 9: 240-248.
6. Naughton, M., Mulrooney, J. B., Leonard, B. E. A Review of the Role of Serotonin Receptors in Psychiatric Disorders. *Hum. Psychopharmacol*. 2000; 15: 397-415.
7. Arranz M. J., Munro, J., Birkett, J., Bolonna A. A., Mancama, D., Sodhi M. Pharmacogenetic Prediction of Clozapine Response. *Lancet*. 2000; 355: 1615-1616.
8. Vandermaelen C. P., Matheson, G. K., Wilderman R. C. Inhibition of Serotonergic Dorsal Raphe Neurons by Systemic and Ionophoretic Administration of Buspirone, a non-

- benzodiazepine Anxiolytic Drug. *Eur J Pharmacol.* 1986; 129: 123-130.
9. Reynolds G. P., Arranz B., Templeman L. A., Fertuzinhos S., San L. Effect of 5-HT_{1A} Receptor Gene Polymorphism on Negative and Depressive Symptom Response to Antipsychotic Treatment of Drug-Naive Psychotic Patients. *Am J Psychiatry.* 2006; 163: 1826-1829.
10. Wang L., Fang C., Zhang A *et al.* The 1019C/G Polymorphism of the 5-HT_{1A} Receptor Gene is Associated with Negative Symptom Response to Risperidone Treatment in Schizophrenia Patients. *J. Psychopharmacol.* 2008; 22 (8): 904-909.
11. Mössner R., Schuhmacher A., Kühn K. U. *et al.* Functional Serotonin 1A Receptor Variant Influences Treatment Response to Atypical Antipsychotics in Schizophrenia. *Pharmacogenet. Genomics.* 2009; 19 (1): 91-94.
12. Lemonde S., Turecki G., Bakish D., Du L., Hrdina P. D., bown C. D. Impaired Repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor Gene Polymorphism Associated with Major Depression and Suicide. *J Neurosci.* 2003; 23: 8788-8799.
13. Meltzer H. Y., Li Z., Kaneda Y., Ichikawa J. Serotonin Receptors: Their Key Role in Drugs to Treat Schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2003; 27 (7): 1159-1172.
14. Staner L., Kempenaeras C., Simonnet M. P. *et al.* 5-HT_{2A} Receptor Antagonism and Slow-Wave Sleep in Major Depression. *Acta Psychiatr Scand.* 1992; 86: 133-137.
15. Lane H. Y., Chang Y. C., Chiu C. C., Chen M. L., Hsieh M. H., Chang W. H. Association of Risperidone Treatment Response with a Polymorphism in the 5-HT (2A) Receptor Gene. *Am. J. Psychiatry.* 2002; 159 (9): 1593-1595.
16. Arranz M. J., Munro J., Sham P., Kirov G., Murray R. M., Collier D. A *et al.* Meta-analysis of Studies on Genetic Variation in 5-HT_{2A} Receptors and Clozapine Response. *Schizophr Res.* 1998; 32: 93-99.
17. Arranz M. J., Collier D. A., Sodhi M., Ball D., Roberts G., Price J *et al.* Association Between Clozapine Response and Allelic Variation in the 5-HT_{2A} Receptor Gene. *Lancet.* 1995; 346: 281-282.
18. Nothen M. M., Rietschel M., Erdmann J., Oberlander H., Moller H. J., Nöber D *et al.* Genetic Variation of the 5-HT_{2A} Receptor and Response to Clozapine. *Lancet.* 1995; 346: 908-909.
19. Masellis M., Paterson A. D., Badri F., Lerberman J. A., Meltzer H. Y., Cavazzoni P. *et al.* Genetic Variation of 5-HT_{2A} Receptor and Response to Clozapine. *Lancet.* 1995; 346: 1108.
20. Malhotra A. K., Goldman D., Ozaki N., Breier A., Buchanan R., Pickar D. Lack of Association Between Polymorphism in the 5-HT_{2A} Receptor Gene and the Antipsychotic Response to Clozapine. *Am. J. Psychiatry.* 1996; 153: 1092-1094.
21. Lin C. H., Tsai S. J., Yu Y. W., Song H. L., Tu P. C., Sim C. B *et al.* No Evidence for Association of Serotonin-2A Receptor Variant (102T/C) with Schizophrenia or Clozapine Response in a Chinese Population. *Neuroreport.* 1999; 10: 57-60.
22. Kim B., Choi E. Y., Kim C. Y., Song K., Joo Y. H. Could HTR2A T102C and DRD3 Ser9Gly Predict Clinical Improvement in Patients With acutely Exacerbated Schizophrenia? Results from Treatment Responses to Risperidone in a Naturalistic Setting.

- Hum. Psychopharmacol.* 2008; 23 (1): 61-67.
23. Hamdani N., Bonniere M., Ades J., Hamon M., Boni C., Gorwood P. Negative Symptoms of Schizophrenia Could Explain Discrepant data in the Association Between the 5-HT_{2A} Receptor Gene and Response to Antipsychotics. *Neurosci Lett.* 2005; 377: 69-74.
 24. Arranz M. J., Munro J., Owen M. J., Spurlock J., Sham P., Zhao J. *et al.* Evidence for Association between Polymorphism in the Promoter and Coding Regions of the 5-HT_{2A} Receptor Gene and Response to Clozapine. *Mol Psychiatry.* 1998; 3: 61-66.
 25. Arranz M. J., Collier D. A., Munro J., Sham P., Kirov G., Sodhi M. *et al.* Analysis of a Structural Polymorphism in the 5-HT_{2A} Receptor and Clinical Response to Clozapine. *Neurosci Lett.* 1996; 217: 177-178.
 26. Masellis M., Basile V. S., Meltzer H. Y., Lieberman J. A., Sevy S., Macciardi F. *et al.* Serotonin Subtype 2 Receptor Genes and Clinical Response to Clozapine in Schizophrenia Patients. *Neuropsychopharmacology.* 1998 ; 19: 123-132.
 27. Tecott L. H., Sun L. M., Akana S. F. *et al.* Eating Disorder and Epilepsy in Mice Lacking 5-HT_{2C} Serotonin Receptor. *Nature.* 1995; 374 (6522): 542-546.
 28. Smith S. R., Weissman N. J., Anderson C. M. *et al.* Multicenter, Placebo-Controlled Trial of Lorcaserin for Weight Management. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (3): 245-256.
 29. Reynolds G. P., Yao Z., Zhang X., Sun J., Zhang Z. Pharmacogenetics of Treatment in First-episode Schizophrenia: D₃ and 5-HT_{2C} Receptor Polymorphism Separately Associate with Positive and Negative Symptom Response. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2005; 15(2): 143-151.
 30. Lane H. Y., Liu Y. C., Huang C. L., Chang Y. C., Wu P. L., Lu C. T., Chang W. H. Risperidone-related Weight Gain Genetic and Nongenetic Predictors. *J. Clin Psychopharmacol.* 2006.; 26: 128-134.
 31. Arranz M. J., Munro J., Birkett J., Bolonna A. A., Mancama D., Sodhi M. *et al.* Pharmacogenetic Prediction of Clozapine Response. *Lancet.* 2000; 355: 1615-1616.
 32. Sodhi M., Arranz M. J., Curtis D., Ball D., Sham P., Roberts G. *et al.* Association Between Clozapine Response and Allelic Variation in the 5-HT_{2C} Receptor Gene. *Neuroreport.* 1995; 7: 169-172.
 33. Rietschel M., Naber D., Fimmers R., Moeller H. J., Propping P., Nothen M. M. Efficacy and Side-effects of Clozapine not Associated with Variation in the 5-HT_{2C} Receptor. *Neuroreport.* 1997; 8: 1999-2003.
 34. Gutierrez B., Arranz M. J., Hueso-Diaz P., Dempster D., Matthiasson P., Travis M. *et al.* Novel Mutation in 5-HT_{3A} dan 5-HT_{3B} receptor Genes not Associated with Clozapine Response. *Schizophr Res.* 2002; 58: 93-97.
 35. Birkett J. T., Arranz M. J., Munro J., Osbourn S., Kerwin R. W., Collier D. A. Association analysis of the 5-HT_{5A} gene in Depression, Psychosis and Anti psychotic Response. *Neuroreport.* 2000; 11: 2017-2020.
 36. Wei Z., Wang L., Xuan J. *et al.* Association Analysis of Serotonin Receptor 7 Gene (HTR7) and Risperidone Response in Chinese Schizophrenia Patients. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2009; 33 (3): 547-551.

37. Hoyer D., Clarke D. E., Fozard J. R. et al. International Union of Pharmacology Classification of Receptors for Serotonin. *Pharmacol.* 1994; 46: 157-203.
38. Lane H. Y., Lin C. C., Huang C. H., Chang Y. C., Hsu S. K., Chang W. H. Risperidone Response and 5-HT₆ Receptor Gene Variance: Genetic Association Analysis with Adjustment for Nongenetic Confounders. *Schizophr Res.* 2004; 67: 63-70.
39. Yu Y. W. Y., Tsai S. J., Lin C. H., Hsu C. P., Ynag K. H., Hong C. J. Serotonin-6 Receptor Variant (C267T) and Clinical Response to Clozapine. *Neuroreport.* 1999; 10: 1231-1233.
40. Masellis M., Basile V. S., Meltzer H. Y., Lieberman J. A., Sevy S., Goldman D. et al. Lack of Association Between the T-C267 Serotonin 5-HT₆ Receptor Gene (HTR6) Polymorphism and Prediction of Response to Clozapine in Schizophrenia. *Schizophr Res.* 2001; 47: 49-58.
41. Lesch K. P., Bengel D., Heils A., Sabol S. Z., Greenberg B. D., Petri S., Benjamin J., Muller C. R., Hamer D. H., Murphy D. L. Association of Anxiety Related Traits with a Polymorphism in the Serotonin Transporter Gene Regulatory Region. *Science.* 1996; 274: 1527-1531.
42. Bourgon V. J., Arranz M. J., Mata I., Pelayo-Terán J. M., Iglesias R. P., González L. M., Marín E. C., Barquero J. L. V., Facorro B. C. Serotonin Transporter Polymorphism and Early Response to Antipsychotic Treatment in First Episode of Psychosis. *Psychiatry Research.* 2010; 175: 189-194.
43. Wang L., Yu L., He G. et al. Response of Risperidone Treatment may be Associated with Polymorphism of HTT Gene in Chinese Schizophrenia Patients. *Neurosci. Lett.* 2007; 414 (1): 1-4.
44. Tsai S. J., Hong C. J., Yu Y. W., Lin C. H. Song H. L., Lai H. C. et al. Association Study of a Functional Serotonin Transporter Gene Polymorphism with Schizophrenia, psychopathology and Clozapine Response. *Schizophr Res.* 2000; 44 (3): 177-181.
45. Arranz M. J., Bolonna A. A., Munro J., Curtis C. J., Collier D. A., Kerwin R. W. The Serotonin Transporter and Clozapine Response. *Mol Psychiatry.* 2000; 5: 124-130.
46. Kaiser R., Tremblay P. B., Schmider J., Henneken M., Dettling M., Muller-Oerlinghausen B. et al. Serotonin Transporter Polymorphism: No Association with Response to Antipsychotic Treatment, But Association with Schizoparoid and Residual Subtypes of Schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2001; 6: 179-185.

Tabel 1. Hubungan Polimorfisme Gen Serotonin Terhadap Pengobatan Risperidone dan Clozapine

Gen	Polimorfisme	Sampel	Hasil	Penulis	Referensi
5-HT1A	-1019C/G	n=130	Pasien dengan genotip C/C menunjukkan penurunan gejala negatif dengan pengobatan Risperidone	Wang et al, 2008	[9]
		n=63	Pasien C/C menunjukkan peningkatan terapi pada gejala negatif dengan obat atipikal	Reynolds et al, 2006	[10]
		n=130	Pasien dengan genotip C/C menunjukkan penurunan gejala negatif dengan pengobatan Risperidone	Mössner et al, 2009	[11]
5-HT2A	102T/C	n=100	Pasien dengan genotip C/C menunjukkan penurunan gejala umum dan negatif dengan pengobatan Risperidone	Lane et al, 2002	[14]
		n=100	Pasien dengan genotip T/T menunjukkan respon terapi yang lemah terhadap Risperidone	Kim et al, 2008	[21]
		n=149	Pasien dengan genotip C/C tidak memberikan respon terhadap pengobatan Clozapine	Arranz et al, 1995	[16]
		n=733	Pasien dengan genotip C/C memberikan respon yang buruk terhadap pengobatan Clozapine	Arranz et al, 1998	[15]
		n=146(73R/73NR)	Tidak ada hubungan dengan pengobatan Clozapine	Nothen et al, 1995	[17]
		n=126(72R/54NR)	Tidak ada hubungan dengan pengobatan Clozapine	Masellis et al, 1995	[18]
		n=70(21R/49NR)	Tidak ada hubungan dengan pengobatan Clozapine	Malhotra et al, 1996	[19]
		n=97 pasien; 101 kontrol	Tidak ada hubungan dengan pengobatan Clozapine	Lin et al, 1999	[20]
	-1438-G/A	n=274	Pasien dengan genotip G/G memberikan respon yang buruk terhadap pengobatan Clozapine	Arranz et al, 1998	[23]
		n=116	Pasien dengan genotip A/A menunjukkan penurunan gejala negatif setelah pengobatan dengan obat atipikal antipsikotik	Hamdani et al, 2005	[22]
	His452Tyr	n= 153	Pasien dengan pasangan asam amino Tyr/Tyr menunjukkan respon yang rendah terhadap Clozapine	Arranz et al, 1996	[24]

Gen	Polimorfisme	Sampel	Hasil	Penulis	Referensi
5-HT2C	Thr25Asn	n=185 (97R/88NR)	Pasien dengan asam amino Tirosin menunjukkan respon yang rendah terhadap Clozapine	Masellis et al, 1998	[25]
		n=676 (374R/302R)	Pasien dengan asam amino Tirosin menunjukkan respon yang rendah terhadap Clozapine	Arranz et al, 1998	[15]
		n=70(21R/49NR)	Tidak ada hubungan dengan pengobatan Clozapine	Malhotra et al, 1996	[19]
		n=146(73R/73NR)	Tidak ada hubungan dengan pengobatan Clozapine	Nothen et al, 1995	[17]
	-759-T/C	n=117	Pasien memiliki genotip C menunjukkan penurunan gejala umum dan negatif dengan pengobatan Risperidone dan Chlorpromazine	Reynolds et al, 2005	[28]
		n=121	Meningkatkan efikasi dari Risperidone	Lane et al, 2006	[29]
	VNTR	n=200(103R/59NR)	Pasien dengan alel pendek menunjukkan respon yang baik dengan pengobatan Clozapine	Arranz et al, 2000	[30]
	Cys23Ser	n=162 (103R/59NR)	Pasien dengan asam amino serin menunjukkan respon yang baik pada pengobatan Clozapine	Sodhi et al, 1995	[31]
		n=152(74R/78NR)	Tidak ada hubungan dengan pengobatan Clozapine	Rietschel et al, 1997	[32]
	5-HT3A	178-C/T dan 1596-A/G	n=266(180R/86NR)	Tidak ada hubungan dengan pengobatan Clozapine	Gutierrez et al, 2002
5-HT3B	CA-repeat -19-G/C dan 12-A/T	n=266(180R/86NR)	Tidak ada hubungan dengan pengobatan Clozapine	Gutierrez et al, 2002	[33]
5-HT5A		n=269(178R/91NR)	Tidak ada hubungan dengan pengobatan Clozapine	Birkett et al, 2000	[34]
5-HT6	267-T/C	n= 123	Pasien dengan genotip T/T menunjukkan respon yang sangat baik terhadap pengobatan Risperidone	Lane et al, 2004	[37]
			Pasien dengan genotip T/T menunjukkan peningkatan skor BPRS setelah pengobatan Clozapine	yu et al, 1999	[38]
			Tidak ada hubungan dengan pengobatan Clozapine	Masellis et al, 2001	[39]

Gen	Polimorfisme	Sampel	Hasil	Penulis	Referensi
5-HT7	rs11186339, rs12412496, rs3832648, rs1418213, rs3740046, rs1045949	n=100	Tidak ada hubungan dengan pengobatan Risperidone	Wei et al, 2009	[35]
5-HTT	LPR	n=147	Pasien dengan alel heterozigot L/S menunjukkan penurunan gejala negatif terhadap pengobatan Clozapine, Haloperidol, Olanzapine	Vázquez et al, 2010	[41]
		n=129	Pasien menunjukkan respon terapi yang baik dengan Risperidone	Wang et al, 2007	[42]
		n=200(133R/67NR)	Pasien dengan alel pendek (S/S) menunjukkan respon yang buruk terhadap Clozapine	Arranz et al, 2000	[30]
		n=90 pasien; 104 kontrol	Tidak ada hubungan dengan pengobatan Clozapine	Tsai et al, 2000	[43]
		n=266(180R/88NR)	Tidak ada hubungan dengan pengobatan Clozapine	Arranz et al, 2000	[44]
		n=684	Tidak ada hubungan dengan pengobatan Clozapine	Kaiser et al, 2001	[45]

Keterangan: R, responders; NR, nonresponders; VNTR, variable number tandem repeat; LPR, linked promoter region