

ABSTRACT

One of the factors influencing the occurrence of clozapine-induced side effects, such as hyperglycemia (measured by HbA1c levels) and weight gain, is genetic predisposition. Clozapine acts on 5-HT_{2A}/5-HT_{2C} receptors, which are pharmacodynamic receptors involved in both the drug's efficacy and its side effects. Previous studies have indicated that HTR2C genotype polymorphisms, specifically CC, CT, and TT, play a role in patient susceptibility to metabolic syndrome side effects during clozapine therapy, with the CC wild-type allele being susceptible and the TT allele offering protection against antipsychotic-induced metabolic syndrome. This study aims to determine the distribution of the HTR2C (rs3813929) genotype and its correlation with hyperglycemia and BMI side effects, as well as to identify factors influencing these side effects in schizophrenic patients undergoing clozapine therapy in hospitals in the Yogyakarta Special Region and Central Java.

This study employed a case-control design. Blood samples were collected from the study subjects for subsequent analysis of the HTR2C (rs3813929) genetic polymorphism. Patients' blood glucose levels were measured at the time of obtaining informed consent using HbA1C measurements. Genotype data were obtained using Real-Time PCR for polymorphism detection. Additional data on other factors (age, gender, treatment patterns, duration of treatment, smoking habits, and sugar consumption) were collected retrospectively through patient medical records and interviews. Data analysis was conducted using descriptive and inferential statistics. Inferential statistical analysis (bivariate and multivariate multinomial regression) among variables was performed using STATA version 12.

The results showed that the distribution of HTR2C (rs3813929) receptor genotypes among 350 schizophrenia patients at Ghrasia Mental Hospital Yogyakarta and Dr. Soerojo Mental Hospital Magelang revealed that 294 patients (84%) had the CC (WT) genotype, 26 patients (7.43%) had the CT (WT) genotype, and 30 patients (8.57%) had the TT genotype. Bivariate analysis indicated that the CT genotype did not have a significant association with increased HbA1C levels ($p=0.22$), although it was clinically associated with higher HbA1C ($OR=3.2857$). In contrast, the CC genotype had a significant relationship with increased BMI in the obesity group ($p<0.05$), while the CT genotype did not show a significant association with BMI. Age and gender were significantly associated with increased HbA1C in diabetes mellitus (DM) cases ($p<0.05$) but not in pre-diabetes cases, and treatment duration and smoking habits were significantly associated with increased HbA1C in both groups. Gender also showed a significant relationship with BMI in the obesity and overweight groups ($p<0.05$), with treatment duration and smoking habits also influencing BMI increase. Multivariate analysis revealed that the CC genotype was consistently associated with BMI in obese patients but was not significant in overweight patients, while age, gender, and treatment duration were significantly associated with BMI increase in both groups, with age showing increased significance only in the DM group.

Keywords: klorzapin, schizophrenia, genetic variations of HTR2C, HbA1C, BMI

INTISARI

Salah satu faktor yang mempengaruhi kejadian efek samping antipsikotik klorazapin berupa hiperglikemia (nilai HbA1c) dan peningkatan berat badan adalah faktor genetik. Klorazapin bekerja sebagai 5-HT_{2A}/5-HT_{2C} yang merupakan reseptor farmakodinamik, baik efikasi maupun efek samping. Berbagai penelitian terdahulu menunjukkan bahwa polimorfisme genotipe gen HTR2C yaitu CC, CT, dan TT berperan dalam kerentanan pasien terhadap efek samping sindrom metabolik pasien dengan terapi klorazapin dengan alel CC wildtype sebagai alel yang rentan, sementara alel TT berperan dalam perlindungan terhadap efek samping sindrom metabolik yang dipengaruhi antipsikotik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui distribusi genotipe HTR2C (rs3813929) dan korelasinya dengan efek samping hiperglikemia dan IMT, serta untuk mengidentifikasi faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian efek samping tersebut pada pasien skizofrenia yang menggunakan terapi klorazapin di rumah sakit wilayah Daerah Istimewa Yogyakarta dan Jawa Tengah.

Penelitian ini menggunakan desain *case-control*. Dilakukan pengambilan sampel darah pada ubek penelitian untuk kemudian dilakukan dianalisis polimorfisme genetik HTR2C (rs3813929). Kadar glukosa darah pasien diukur pada saat pasien yang menyetujui *informed consent* dengan pengukuran HbA1C. Data genotip diperoleh dengan metode *Real Time PCR* untuk deteksi polimorfisme. Pengambilan data faktor-faktor lain (usia, jenis kelamin, pola pengobatan, lama pengobatan, kebiasaan merokok, dan konsumsi gula) dilakukan secara retrospektif melalui rekam medis pasien dan wawancara. Analisis data dilakukan secara statistik deskriptif dan inferensial. Analisis statistik inferensial (bivariat dan multivariat regresi multinomial) antar variabel dilakukan dengan STATA versi 12.

Hasil Distribusi genotipe reseptor HTR2C (rs3813929) pada 350 pasien skizofrenia di RS Jiwa Ghrasia Yogyakarta dan RS Jiwa Dr. Soerojo Magelang menunjukkan bahwa 294 pasien (84%) memiliki genotipe CC (WT), 26 pasien (7,43%) dengan genotipe CT (WT), dan 30 pasien (8,57%) dengan genotipe TT. Analisis bivariat menunjukkan bahwa genotipe CT tidak memiliki hubungan bermakna dengan peningkatan HbA1C ($p=0,22$) meskipun secara klinis berhubungan dengan peningkatan HbA1C ($OR=3,2857$), sementara genotipe CC memiliki hubungan signifikan dengan kenaikan IMT pada kelompok obesitas ($p<0,05$) dan genotipe CT tidak berhubungan secara signifikan dengan IMT. Faktor umur dan jenis kelamin memiliki hubungan bermakna dengan peningkatan HbA1C pada kasus DM ($p<0,05$) namun tidak pada kasus pre-DM, dan lama pengobatan serta kebiasaan merokok berhubungan signifikan dengan peningkatan HbA1C pada kedua kelompok tersebut. Jenis kelamin juga menunjukkan hubungan signifikan dengan IMT pada kelompok obesitas dan overweight ($p<0,05$), di mana lama pengobatan dan kebiasaan merokok juga mempengaruhi kenaikan IMT. Analisis multivariat menunjukkan bahwa genotipe CC secara konsisten terkait dengan IMT pada pasien obesitas namun tidak signifikan pada pasien overweight, dan faktor usia, jenis kelamin, serta lama pengobatan memiliki hubungan signifikan dengan kenaikan IMT pada kedua kelompok, dengan faktor usia menunjukkan peningkatan kemaknaan hanya pada kelompok DM.

Kata kunci: klorazapin, skizofrenia, variasi genetik HTR2C, HbA1c, IMT