UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENELUSURAN BIOLOGICAL PATHWAY EFEK SAMPING SINDROM EKSTRAPIRAMIDAL OBAT ANTIPSIKOTIK ATIPIKAL
DENGAN PENDEKATAN NETWORK PHARMACOLOGY DAN MOLECULAR DOCKING
Ryan Enrico Sebastian, Prof. Dr. apt. Agung Endro Nugroho, S.Si., M.Si.; apt. Navista Sri Octa Ujiantari, S.Farm., M.
Universitas Gadjah Mada, 2026 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

INTISARI

Pada pasien dengan skizofrenia, depresi berat, dan bipolar terjadi tren peningkatan peresepan antipsikotik (APS) atipikal. APS atipikal disinyalir memberikan efek samping obat (ESO) sindrom ekstrapiramidal (SEP) yang lebih rendah dibandingkan antipsikotik tipikal. Seiring dengan peningkatan penggunaan APS atipikal, laporan ESO SEP pada obat seperti aripiprazol dan risperidon juga meningkat. Beberapa studi telah menunjukkan bahwa kemunculan ESO SEP tersebut sudah pada tahap merugikan. Namun, mekanisme aksi SEP akibat APS atipikal yang mendasari belum ditemukan. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelusuran terhadap *biological pathway* ESO APS atipikal agar meningkatkan keamanan penggunaan obat dan sebagai langkah awal untuk studi eksperimental. Penelitian ini bertujuan untuk menelusuri mekanisme aksi molekuler dan jalur biologis ESO SEP yang ditimbulkan dari APS atipikal.

Penelitian ini dilakukan dengan pendekatan studi komputasional dengan metode *network pharmacology* dan prediksi *binding affinity* dengan *molecular docking*. Mula-mula dilakukan penambangan data protein penyakit dan obat. Sedangkan analisis interaksi protein-protein dilakukan melalui STRING dan divisualisasikan dengan *Cytoscape*. Analisis *functional enrichmen*t menggunakan DAVID dan Webgestalt untuk menentukan *Gene Ontology* (GO) dan *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes* (KEGG) pathways yang dominan. Uji *molecular docking* dilakukan menggunakan perangkat lunak *Molecular Operating Environment* (MOE) untuk mengevaluasi kekuatan interaksi ligan–reseptor melalui nilai *binding affinity* dan RMSD.

Hasil menunjukkan bahwa protein kunci yang berperan dalam SEP antara lain DRD2, HTR2A, SLC6A3, HTR2C, dan GABRA1, yang terlibat dalam proses biologis utama seperti *biological regulation*, *response to stimulus*, dan *cell communication*. Komponen seluler dominan berada pada membran dan kompleks protein, sedangkan fungsi molekuler melibatkan *protein binding* dan *ion binding*. Analisis KEGG mengindikasikan keterlibatan jalur dopaminergic synapse, serotonergic synapse, dan calcium *signaling* pathway. Hasil *molecular docking* memperlihatkan bahwa risperidon dan aripiprazol memiliki afinitas pengikatan paling kuat terhadap reseptor banyak reseptor yang menjelaskan risiko SEP yang lebih tinggi dibanding olanzapin dan quetiapin. Kesimpulannya, efek samping SEP akibat APS atipikal terkait dengan interaksi kompleks antara sistem dopaminergik dan serotonergik yang memengaruhi fungsi motorik. Hasil ini dapat menjadi dasar pengembangan terapi antipsikotik yang lebih aman dan *personalized medicine.*

Kata Kunci : Antipsikotik Atipikal, Sindrom Ekstrapiramidal, Efek Samping Obat, *In Silico, Proposed Mechanism.*

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENELUSURAN BIOLOGICAL PATHWAY EFEK SAMPING SINDROM EKSTRAPIRAMIDAL OBAT ANTIPSIKOTIK ATIPIKAL
DENGAN PENDEKATAN NETWORK PHARMACOLOGY DAN MOLECULAR DOCKING
Ryan Enrico Sebastian, Prof. Dr. apt. Agung Endro Nugroho, S.Si., M.Si.; apt. Navista Sri Octa Ujiantari, S.Farm., M.
Universitas Gadjah Mada, 2026 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

ABSTRACT

In patients with schizophrenia, major depressive disorder, and bipolar disorder, there has been a growing trend in the prescription of atypical antipsychotics (AAPs). Although AAPs are considered to cause fewer extrapyramidal symptoms (EPS) compared to typical antipsychotics, recent reports have shown an increasing incidence of EPS with drugs such as aripiprazole and risperidone. The underlying molecular mechanisms responsible for EPS induced by AAPs remain poorly understood, highlighting the need to investigate their biological pathways to improve drug safety and guide future experimental research.

This study aimed to elucidate the molecular mechanisms and biological pathways underlying EPS caused by atypical antipsychotics using a computational approach that combined *network pharmacology* and molecular docking. Protein targets associated with both the disease and the drugs were identified from public databases. Protein–protein interaction networks were analyzed using STRING and visualized in Cytoscape, while functional *enrichment analysis* through DAVID and Webgestalt determined key Gene Ontology (GO) terms and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathways. Molecular docking using the Molecular Operating Environment (MOE) software evaluated ligand–receptor interactions based on binding affinity and RMSD values.

The analysis identified DRD2, HTR2A, SLC6A3, HTR2C, and GABRA1 as core proteins implicated in EPS, participating in biological regulation, response to stimulus, and cell communication. KEGG analysis indicated the involvement of dopaminergic synapse, serotonergic synapse, and calcium *signaling* pathways. Molecular docking revealed that risperidone and aripiprazole had stronger binding affinities across multiple receptors than olanzapine and quetiapin, correlating with a higher EPS risk. These findings suggest that EPS induced by atypical antipsychotics arises from complex dopaminergic–serotonergic interactions affecting motor function and provide a foundation for developing safer, more personalized antipsychotic therapies.

Keyword : Atypical Antipsychotic, Extrapyramidal Syndrome, Adverse Drug Reactions, In Silico, Proposed Mechanism.

PENELUSURAN BIOLOGICAL PATHWAY EFEK SAMPING SINDROM EKSTRAPIRAMIDAL OBAT ANTIPSIKOTIK ATIPIKAL
DENGAN PENDEKATAN NETWORK PHARMACOLOGY DAN MOLECULAR DOCKING
Ryan Enrico Sebastian, Prof. Dr. apt. Agung Endro Nugroho, S.Si., M.Si.; apt. Navista Sri Octa Ujiantari, S.Farm., M.
Universitas Gadjah Mada, 2026 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

BAB I. PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Antipsikotik (APS) atipikal merupakan obat yang digunakan untuk mengatasi gangguan skizofrenia dan gangguan psikosis (Chokhawala dan Stevens, 2024). Saat ini, APS atipikal juga digunakan untuk mengatasi beberapa kasus gangguan depresi berat dan sebagai *adjunctive therapy* untuk bipolar (Kishi *et al*., 2021; Nuñez *et al*., 2022). APS atipikal yang telah beredar di Indonesia dan terdaftar dalam formularium nasional (Fornas) tahun 2023, antara lain risperidon, paliperidon palmitat, aripiprazol, klozapin, olanzapin, dan quetiapin (Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia., 2023).

APS tipikal beraksi dengan cara mengantagonis reseptor D2, sehingga mampu menekan gejala positif skizofrenia, seperti halusinasi, delusi, dan agitasi (Demirci *et al*., 2023). Namun, antagonis reseptor D2 menimbulkan efek samping obat (ESO) sindrom ekstrapiramidal (Shin dan Chung., 2012). Berbeda dengan APS atipikal yang memberikan ESO sindrom ekstrapiramidal (SEP) yang lebih rendah karena APS atipikal memiliki aksi yang lebih dominan pada reseptor serotonin (5-HT) dibandingkan reseptor D2 (Grinchii dan Dremencov., 2020).

APS atipikal masih memiliki interaksi dengan reseptor D2, tetapi afinitas tersebut tidak lebih tinggi dari APS tipikal dan reseptor 5-HT, khususnya 5-HT2A. Antagonisme reseptor 5-HT2A, 5HT-3, 5-HT6, dan agonisme reseptor 5-HT-1A mampu meningkatkan *signaling* dopaminergik di jalur nigrostriatal, sehingga menurunkan sindrom ekstrapiramidal (Ohno *et al*., 2019; Vaiman *et al*., 2022).

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENELUSURAN BIOLOGICAL PATHWAY EFEK SAMPING SINDROM EKSTRAPIRAMIDAL OBAT ANTIPSIKOTIK ATIPIKAL
DENGAN PENDEKATAN NETWORK PHARMACOLOGY DAN MOLECULAR DOCKING
Ryan Enrico Sebastian, Prof. Dr. apt. Agung Endro Nugroho, S.Si., M.Si.; apt. Navista Sri Octa Ujiantari, S.Farm., M.
Universitas Gadjah Mada, 2026 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

Seiring meningkatnya penggunaan APS atipikal, laporan ESO SEP pada obat seperti aripiprazol dan risperidon juga meningkat (Ali *et al*., 2021). Aripiprazol memiliki risiko SEP sebesar 5,38 kali lebih besar dibandingkan kontrol dan diskinesia sebesar 850 kali lebih besar dibanding kontrol (tanpa aripiprazol) (Etminan *et al*., 2016). Aripiprazol juga diketahui memiliki waktu paruh 75 – 94 jam dan memiliki metabolit aktif berupa dehidro-aripiprazol (FDA., 2022).

Sebuah studi *case series* menunjukkan bahwa 10 pasien yang menggunakan risperidon lebih dari 2 mg per hari mengalami SEP, efek tersebut semakin menguat bila dosis bertambah (Thomson *et al*., 2017). Risperidon memiliki metabolit aktif berupa 9-hidroksi-risperidon, sehingga makin tinggi kadar risperidon dan metabolitnya dalam darah maka makin tinggi pula risiko ESO SEP (Schoretsanitis *et al*., 2016). Selain itu, suatu studi meta analisis yang mengkaji uji coba terkontrol mengenai penggunaan risperidon pada anak. Anak yang menggunakan risperidon mengalami peningkatan potensi ESO SEP sebesar 40% dibanding kelompok plasebo (Pringsheim *et al*., 2011).

Selain itu, suatu studi meta analisis yang mengkaji uji coba terkontrol mengenai penggunaan olanzapin pada anak. Penelitian enunjukkan bahwa 27% anak yang menggunakan olanzapin membutuhkan terapi tambahan berupa antikolinergik (Pringsheim *et al*., 2011). Quetiapin memiliki risiko ESO SEP yang lebih rendah daripada olanzapin. Namun, laporan ESO SEP dari VigiAccess (WHO, 2025) menunjukkan ada sebanyak 9.838 laporan gangguan SEP dari 35.429 laporan gangguan neurologis. Selain itu, beberapa penelitian *case report* menunjukkan bahwa quetiapin tetap memberikan ESO SEP pada populasi tertentu

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENELUSURAN BIOLOGICAL PATHWAY EFEK SAMPING SINDROM EKSTRAPIRAMIDAL OBAT ANTIPSIKOTIK ATIPIKAL
DENGAN PENDEKATAN NETWORK PHARMACOLOGY DAN MOLECULAR DOCKING
Ryan Enrico Sebastian, Prof. Dr. apt. Agung Endro Nugroho, S.Si., M.Si.; apt. Navista Sri Octa Ujiantari, S.Farm., M.
Universitas Gadjah Mada, 2026 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

dan reaksi SEP berkurang setelah penurunan dosis (Leey *et al*., 2009; Shah *et al*., 2010).

Beberapa kasus penggunaan APS atipikal menunjukkan manifestasi klinis SEP. Dalam satu studi, sebanyak 12,6% pasien skizofrenia mengalami SEP setelah 12 bulan menggunakan APS atipikal (Abouzaid *et al*., 2014). Meskipun data eksperimental cukup banyak, tetapi mekanisme aksi ESO SEP akibat APS atipikal keseluruhan belum diketahui pasti. Oleh karena itu, penelitian ini akan menelusuri mekanisme molekuler ESO SEP pada APS atipikal dan reseptor yang terlibat menggunakan pendekatan *network pharmacology*. Selain itu, dilakukan pengamatan interaksi molekul obat dengan reseptor yang terlibat dengan SEP dengan *molecular docking*.

B. Rumusan Masalah

1. Apa saja protein potensial dan interkoneksi antar protein yang menjadi target antipsikotik atipikal dalam menimbulkan efek samping obat sindrom ekstrapiramidal berdasarkan hasil *network pharmacology*?
2. Bagaimana gambaran hubungan interaksi dan *binding affinity* APS atipikal terhadap protein potensial ESO SEP berdasarkan hasil *molecular docking*?
3. Bagaimana *biological pathway* ESO SEP yang ditimbulkan oleh APS atipikal yang diusulkan berdasarkan hasil keseluruhan uji *in silico* yang telah dilakukan?

PENELUSURAN BIOLOGICAL PATHWAY EFEK SAMPING SINDROM EKSTRAPIRAMIDAL OBAT ANTIPSIKOTIK ATIPIKAL
DENGAN PENDEKATAN NETWORK PHARMACOLOGY DAN MOLECULAR DOCKING
Ryan Enrico Sebastian, Prof. Dr. apt. Agung Endro Nugroho, S.Si., M.Si.; apt. Navista Sri Octa Ujiantari, S.Farm., M.
Universitas Gadjah Mada, 2026 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui protein potensial dan interkoneksi antar protein yang menjadi target antipsikotik atipikal dalam menimbulkan efek samping obat sindrom ekstrapiramidal berdasarkan hasil *network pharmacology?*
2. Mengetahui gambaran hubungan interaksi dan binding affinity APS atipikal terhadap protein potensial ESO SEP berdasarkan hasil molecular *docking*?
3. *Mengetahui biological pathway* ESO SEP yang ditimbulkan oleh APS atipikal yang diusulkan berdasarkan hasil keseluruhan uji *in silico* terintegrasi.

D. Keaslian Penelitian

APS atipikal adalah obat yang mampu mengatasi gangguan psikosis dengan cara mengantagonis reseptor 5-HT2A, 5-HT3, 5-HT6, 5-HT7A, mengagonis 5-HT1A, dan antagonis/agonis parsial D2. Efek tersebut mampu mengatasi gejala negatif bagi pasien skizofrenia, tetapi ESO SEP masih tetap muncul. Mekanisme aksi ESO SEP akibat APS atipikal perlu ditelusuri lebih dalam, sehingga dapat meningkatkan kewaspadaan pengobatan pada pasien. Beberapa studi telah dilakukan untuk mengamati sindrom ekstrapiramidal pada APS atipikal :

1. Sykes *et al*. (2017) meneliti pendekatan kinetika ikatan asosiasi dan disosiasi APS atipikal terhadap reseptor D2 dengan *time resolved-fluorescence resonance energy transfer assay* (TR-FRET). Penelitian ini menunjukkan bahwa sindrom ekstrapiramidal dipengaruhi oleh kecepatan obat berikatan dengan reseptor (tingkat asosiasi). Namun, penelitian ini hanya berfokus pada kinetika ikatan APS atipikal terhadap reseptor D2 dan belum mempertimbangkan hubungan antar-reseptor.

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENELUSURAN BIOLOGICAL PATHWAY EFEK SAMPING SINDROM EKSTRAPIRAMIDAL OBAT ANTIPSIKOTIK ATIPIKAL
DENGAN PENDEKATAN NETWORK PHARMACOLOGY DAN MOLECULAR DOCKING
Ryan Enrico Sebastian, Prof. Dr. apt. Agung Endro Nugroho, S.Si., M.Si.; apt. Navista Sri Octa Ujiantari, S.Farm., M.
Universitas Gadjah Mada, 2026 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

2. Aringhieri *et al.* (2018) melakukan telaah artikel tentang target molekuler APS atipikal. Penelitian ini menunjukkan bahwa APS atipikal memiliki aksi agonisme terarah dan dimerisasi reseptor terhadap beberapa reseptor. Penelitian ini menjelaskan bahwa APS atipikal masih dapat menyebabkan sindrom ekstrapiramidal. Kemunculan efek tersebut bergantung pada dosis, kinetika ikatan dengan reseptor, dan afinitas. Namun, penelitian ini berfokus pada reseptor yang mungkin menyebabkan sindrom ekstrapiramidal dan belum menjelaskan korelasi antar protein atau reseptor tersebut dan mekanisme molekuler yang lebih luas.

Penelitian terdahulu dilakukan untuk mengamati kinetika ikatan dengan reseptor dan macam-macam target aksi APS atipikal. Namun, belum ada peta dan mekanisme aksi secara molekuler keterkaitan antar protein/reseptor dan protein-protein lain yang berpotensi menimbulkan ESO SEP, baik secara *in silico* maupun studi eksperimental. Keterkaitan interaksi antar protein dan mengidentifikasi reseptor pemicu sindrom ekstrapiramidal akan ditelusuri menggunakan pendekatan *network pharmacology*. Reseptor yang telah diketahui akan dilanjutkan proses *molecular docking* untuk mengetahui afinitas dan stabilitas kompleksasi reseptor-ligan dengan hasil berupa *molecular docking* berupa *binding affinity*.

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENELUSURAN BIOLOGICAL PATHWAY EFEK SAMPING SINDROM EKSTRAPIRAMIDAL OBAT ANTIPSIKOTIK ATIPIKAL
DENGAN PENDEKATAN NETWORK PHARMACOLOGY DAN MOLECULAR DOCKING
Ryan Enrico Sebastian, Prof. Dr. apt. Agung Endro Nugroho, S.Si., M.Si.; apt. Navista Sri Octa Ujiantari, S.Farm., M.
Universitas Gadjah Mada, 2026 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

E. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran baru mengenai ESO SEP yang disebabkan oleh APS atipikal. Mekanisme ESO yang ditelusur diharapkan dapat :

1. Sebagai bahan pertimbangan pemilihan obat dan penentuan regimen dosis APS atipikal pada pasien dengan komorbiditas, polifarmasi, dan populasi rentan.
2. Sebagai peningkat kesadaran bagi tenaga kesehatan akan pentingnya monitoring ESO pada pasien pengguna APS atipikal.
3. Sebagai pemandu riset selanjutnya untuk uji eksperimental, manajemen terapi, dan penemuan obat baru untuk APS yang lebih aman dan minimal ESO SEPnya
4. Sebagai panduan ilmiah dalam penyusunan atau revisi pedoman klinis bagi tenaga kesehatan atau regulator.
5. Sebagai bahan edukasi bagi pasien dan keluarga terkait ESO APS atipikal.

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENELUSURAN BIOLOGICAL PATHWAY EFEK SAMPING SINDROM EKSTRAPIRAMIDAL OBAT ANTIPSIKOTIK ATIPIKAL
DENGAN PENDEKATAN NETWORK PHARMACOLOGY DAN MOLECULAR DOCKING
Ryan Enrico Sebastian, Prof. Dr. apt. Agung Endro Nugroho, S.Si., M.Si.; apt. Navista Sri Octa Ujiantari, S.Farm., M.
Universitas Gadjah Mada, 2026 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Skizofrenia

a. Definisi

Skizofrenia merupakan gangguan mental yang menyebabkan terjadinya disrupsi persepsi, respons emosi, dan interaksi sosial. Gangguan ini ditandai dengan halusinasi, delusi, dan kesesuaian antara pikiran, serta tingkah laku. Skizofrenia membuat penderitanya mengalami penurunan kualitas hidup, gangguan ekonomi, dan penurunan kemampuan interaksi sosial (Ganguly *et al*., 2018; NIMH., 2024).

b. Gejala dan Mekanisme Molekuler

Skizofrenia terbagi menjadi dua gejala utama berupa:

1.) Gejala Positif

Gejala positif berarti pasien mengalami distorsi pikiran yang direpresentasikan dengan kemunculan halusinasi, waham, dan delusi. Kemunculan tersebut disebabkan oleh hiperaktivitas dopamin pada jalur mesolimbik, ketidakseimbangan glutamat, dan adanya inhibisi GABAergik (Ganguly *et al*., 2018; Stahl, 2018).

Hiperaktivitas dopamin pada jalur mesolimbik akan menimbulkan gangguan skizofrenia, terutama pada bagian otak nukleus akumbens dan amigdala. Proyeksi neuron yang berlebihan dari Ventral Tegmental Area (VTA) menuju striatum ventral akan memicu pelepasan dopamin yang berlebihan (Adamu *et al*., 2023).

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENELUSURAN BIOLOGICAL PATHWAY EFEK SAMPING SINDROM EKSTRAPIRAMIDAL OBAT ANTIPSIKOTIK ATIPIKAL
DENGAN PENDEKATAN NETWORK PHARMACOLOGY DAN MOLECULAR DOCKING
Ryan Enrico Sebastian, Prof. Dr. apt. Agung Endro Nugroho, S.Si., M.Si.; apt. Navista Sri Octa Ujiantari, S.Farm., M.
Universitas Gadjah Mada, 2026 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

Nukleus akumbens merupakan jalur mesolimbik yang mengatur motivasi, penghargaan diri, dan perilaku. Hiperaktivitas dopamin pada jalur ini akan menyebabkan rangsangan internal yang tidak sesuai kenyataan, seperti halusinasi dan delusi. Selain itu, aktivitas dopamin menyebabkan perilaku impulsif dan agresif (Kesby *et al*., 2018; Orsolini *et al*., 2022; Stahl, 2018).

Amigdala merupakan bagian dari sistem limbik yang mengendalikan regulasi emosi, ancaman, dan memori. Peningkatan dopamin akan memicu respons ketakutan dan kecemasan, adanya kekeliruan dalam mengingat memori tertentu, dan agresivitas perilaku (Orsolini *et al*., 2022; Stahl, 2018). Peningkatan respons dari reseptor dopamin ini disebabkan adanya hipersensitivitas reseptor D2, sehingga memberikan efek dopaminergik pada bagian VTA. Hiperaktivitas tersebut tidak diiringi dengan inhibisi yang cukup dari reseptor N-Metil-D-Aspartat (NMDA) pada neuron GABA (*Gamma Amino Butyric Acid*) di prefrontal korteks (PFK), sehingga dopamin menjadi berlebih. (Weinstein *et al*., 2017).

2.) Gejala Negatif

Gejala negatif direpresentasikan dengan adanya penurunan ekspresi emosi, motivasi, kemampuan berbicara, dan kemampuan sosialisasi Pasien akan cenderung menarik diri dari interaksi sosial (Correll dan Schooler, 2020). Gejala negatif terbagi menjadi dua, yakni gejala primer yang disebabkan karena kondisi patologis tertentu dari

PENELUSURAN BIOLOGICAL PATHWAY EFEK SAMPING SINDROM EKSTRAPIRAMIDAL OBAT ANTIPSIKOTIK ATIPIKAL
DENGAN PENDEKATAN NETWORK PHARMACOLOGY DAN MOLECULAR DOCKING
Ryan Enrico Sebastian, Prof. Dr. apt. Agung Endro Nugroho, S.Si., M.Si.; apt. Navista Sri Octa Ujiantari, S.Farm., M.
Universitas Gadjah Mada, 2026 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

suatu penyakit. Sedangkan gejala sekunder disebabkan komorbiditas, ESO tertentu, atau faktor lingkungan (Galderisi *et al*., 2021). Gejala negatif disebabkan disfungsi dopamin pada jalur mesokortis, hiperaktivitas reseptor 5-HT2A, dan ketidakseimbangan antara serotonin dan dopamin pada jalur mesokortis (Marder dan Umbricht, 2023).

Jalur mesokortis merupakan jalur utama dopaminergik di otak yang menghubungkan VTA dengan PFK. Jalur ini akan mengatur kognisi dan pengambilan keputusan, motivasi, dan stabilitas emosi (Correll dan Schooler, 2020; Malik *et al*., 2023). Rendahnya jumlah dopamin pada jalur mesokortis menyebabkan penurunan motivasi, kemampuan pengambilan keputusan, dan inisiatif. Gejala tersebut diperparah dengan hiperaktivitas serotonin pada reseptor 5-HT2A dan hipoaktivitas serotonin di reseptor 5-HT1A. (Wu *et al*., 2021).

Glutamat merupakan *neutrotransmitter* yang mengatur impuls saraf dan keseimbangan produksi dopamin. Glutamat mampu menekan produksi dopamin. Pada pasien skizofrenia, terjadi disfungsi glutamat pada PFK, sehingga menurunkan jumlah dopamin dan menimbulkan efek negatif (McCutcheon *et al*., 2020).

2. Antipsikotik Atipikal

a. Definisi

APS atipikal adalah obat yang digunakan untuk mengatasi gangguan psikiatri, khususnya gangguan psikosis (Sintia *et al*., 2021). APS atipikal lebih

PENELUSURAN BIOLOGICAL PATHWAY EFEK SAMPING SINDROM EKSTRAPIRAMIDAL OBAT ANTIPSIKOTIK ATIPIKAL
DENGAN PENDEKATAN NETWORK PHARMACOLOGY DAN MOLECULAR DOCKING
Ryan Enrico Sebastian, Prof. Dr. apt. Agung Endro Nugroho, S.Si., M.Si.; apt. Navista Sri Octa Ujiantari, S.Farm., M.
Universitas Gadjah Mada, 2026 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

dipilih karena aksinya yang mampu untuk memodulasi serotonin, dopamin, dan glutamat. Modulasi ini mampu menekan gejala negatif pada pasien skizofrenia, menyeimbangkan serotonin pada pasien depresi, dan stabilisasi mood pada pasien bipolar (Farah, 2005; Kusumi *et al*., 2015). Selain itu, APS atipikal memiliki potensi ESO pada sistem neurologi yang lebih kecil dari APS tipikal (Mauri *et al*., 2014). APS atipikal, seperti aripiprazol, risperidon, olanzapin, dan quetiapin digunakan untuk mengatasi gangguan skizofrenia karena kemampuannya untuk menyeimbangkan *neutrotransmitter* serotonin di otak pada jalur mesokortis dan mesolimbik (Ricci *et al*., 2024). Obat ini mampu menekan efek negatif pada pasien skizofrenia, seperti anhedonia, asosial, alogia, penurunan motivasi, dan penurunan ekspresi (Orzelska-Górka *et al*., 2022). APS atipikal juga bermanfaat bagi pasien depresi dan bipolar fase depresi. Obat ini mampu meningkatkan jumlah serotonin melalui antagonis reseptor 5-HT2A dan 5-HT7A, serta menyeimbangkan *neutrotransmitter* dopamin pada reseptor D2 (Ohno *et al*., 2019; Orzelska-Górka *et al*., 2022; Li *et al*., 2016).

b. Mekanisme Aksi

APS atipikal memiliki target aksi yang lebih kompleks dibanding APS tipikal, sehingga golongan obat ini mampu menargetkan beberapa reseptor dan *neutrotransmitter*. Terdapat beberapa reseptor yang menjadi target aksi APS atipikal sebagai berikut:

1.) Reseptor D2 (Dopamin 2)

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENELUSURAN BIOLOGICAL PATHWAY EFEK SAMPING SINDROM EKSTRAPIRAMIDAL OBAT ANTIPSIKOTIK ATIPIKAL
DENGAN PENDEKATAN NETWORK PHARMACOLOGY DAN MOLECULAR DOCKING
Ryan Enrico Sebastian, Prof. Dr. apt. Agung Endro Nugroho, S.Si., M.Si.; apt. Navista Sri Octa Ujiantari, S.Farm., M.
Universitas Gadjah Mada, 2026 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

Pada tahun 1960-an, teori dopamin menjadi landasan utama gejala positif pada pasien skizofrenia, meliputi halusinasi, delusi, dan distori pikiran. Penghambatan reseptor D2 menjadi target utama dalam pengatasan skizofrenia (Seeman, 2021).

Teori tersebut dijelaskan bahwa penekanan dopamin terjadi pada jalur mesolimbik obat yang menghubungkan VTA dengan nukleus akuembens. Pelepasan dopamin yang berlebihan menyebabkan kesalahan persepsi, seperti paranoid dan halusinasi (Adamu *et al*., 2023). Transmisi dopamin yang berlebihan akan memicu reaksi psikosis. Blokade reseptor D2 akan mengurangi efek halusinasi, delusi, dan distorsi pikiran pada pasien skizofrenia. APS atipikal memiliki aksi penghambatan secara blokade parsial atau selektif pada reseptor D2 (Melka *et al*., 2013). Meskipun blokade D2 sangat penting dalam mekanisme aksi APS atipikal, hal ini tidak menjadi satu-satunya parameter efikasi APS atipikal (Amato *et al*., 2018).

APS atipikal diduga memiliki ESO SEP yang lebih rendah karena disosiasi obat dengan reseptor yang lebih cepat. Namun, kemunculan ESO lebih dipengaruhi oleh efek asosiasi secara kinetika ikatan (Sykes *et al*., 2017). Hal ini membuat APS atipikal lebih dipilih karena ESO SEP yang lebih rendah (Urs *et al*., 2017).

Meskipun APS atipikal memiliki banyak target, reseptor D2 tetap menjadi salah satu pusat target aksi obat karena reseptor dopamin memiliki banyak keterkaitan dengan reseptor lain, seperti muskarinik,

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENELUSURAN BIOLOGICAL PATHWAY EFEK SAMPING SINDROM EKSTRAPIRAMIDAL OBAT ANTIPSIKOTIK ATIPIKAL
DENGAN PENDEKATAN NETWORK PHARMACOLOGY DAN MOLECULAR DOCKING
Ryan Enrico Sebastian, Prof. Dr. apt. Agung Endro Nugroho, S.Si., M.Si.; apt. Navista Sri Octa Ujiantari, S.Farm., M.
Universitas Gadjah Mada, 2026 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

GABAergik, glutamat, dan kanabinoid (Reynolds de Sousa *et al.*, 2024).

2.) Reseptor Serotonin (5-HT)

Neutrotransmitter serotonin berguna untuk mengatur suasana hati, kontrol nafsu makan dan berat badan, serta pengaturan fungsi kognitif. Untuk menjalankan fungsinya, serotonin harus mampu berikatan dengan reseptornya. Reseptor serotonin yang bertanggung jawab dalam pengaturan mood terdiri dari beberapa isoform, yakni 5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT2C, 5-HT6, dan 5-HT7. Lokasi target aksi obat tersebut berada pada bagian otak PFK di jalur mesokortis (Ceskova, 2022; Zhang dan Stackman, 2015).

APS atipikal memiliki aksi terhadap reseptor tersebut. Namun, tidak seluruhnya APS atipikal beraksi secara agonis atau antagonis penuh pada reseptor tersebut. Efek tersebut akan mengurangi gejala negatif dan penurunan mood pada pasien skizofrenia (Grinchii dan Dremencov, 2020)

Pada reseptor 5-HT1A, APS atipikal melakukan agonisme parsial pada jalur mesokortis yang mampu menekan gejala negatif sekaligus mengurangi kecemasan. Agonisme 5HT1A mampu meningkatkan jumlah dopamin pada jalur mesokortis, sehingga mengurangi dampak SEP (Papp *et al.*, 2023). Reseptor 5-HT1A berbentuk *G protein-activated inwardly rectifying* K^+ (GIRK) yang diaktivasi oleh ion K^+.

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
PENELUSURAN BIOLOGICAL PATHWAY EFEK SAMPING SINDROM EKSTRAPIRAMIDAL OBAT ANTIPSIKOTIK ATIPIKAL
DENGAN PENDEKATAN NETWORK PHARMACOLOGY DAN MOLECULAR DOCKING
Ryan Enrico Sebastian, Prof. Dr. apt. Agung Endro Nugroho, S.Si., M.Si.; apt. Navista Sri Octa Ujiantari, S.Farm., M.
Universitas Gadjah Mada, 2026 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

APS atipikal akan mengaktivasi ion K+, sehingga akan menghiperpolariasi neuron, menginaktivasi adenylyl siklase, dan meningkatkan fosforilasi *Extracellular Signal-Regulated Kinase* (ERK). Reseptor 5-HT1A terletak pada reseptor GABA dan glutamat di PFK, reseptor dopamin pada VTA, dan reseptor serotonin di *raphe nucleus* di PFK. Efek dari aktivitas serotonin pada bagian otak tersebut tersebut akan menyeimbangkan dopamin di jalur mesokortis (Huang *et al.*, 2017).

Pada reseptor 5-HT2A, APS atipikal melakukan antagonisme pada PFK, striatum, dan hipokampus di jalur mesokortis dan mesolimbik yang memperbaiki gejala negatif sekaligus positif. APS atipikal akan mengantagonis secara kompetitif reseptor 5-HT2A di PFK pada jalur mesokortis sehingga mampu menekan gejala negatif. Efek tersebut juga berdampak pada pengurangan aktivitas dopamin yang berlebih pada jalur mesolimbik sehingga menekan gejala positif. Antagonisme 5-HT2A juga beraksi pada jalur nigrostriatal dengan cara meningkatkan jumlah dopamin, sehingga menekan ESO motorik, seperti SEP (Gaitonde *et al.*, 2024; Kim, 2021). Sebuah penelitian dengan uji BRET menunjukkan bahwa APS atipikal menunjukkan profil sinyal yang beragam pada reseptor 5-HT2A, beberapa obat juga menunjukkan *inverse agonis* selektif atau agonisme parsial pada GIRK (Gaitonde *et al.*, 2024).