

REVIEW ARTIKEL : FARMAKOTERAPI DAN REHABILITASI PSIKOSOSIAL PADA SKIZOFRENIA

Auliani Hafifah, Irma Melyani Puspitasari, Rano Kurnia Sinuraya

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

Jl. Raya Bandung, Sumedang KM 21 Jatinangor 45363

Email: aulianih@gmail.com

ABSTRAK

Skizofrenia termasuk ke dalam gangguan *multiple psychiatric* dengan komorbiditas dan mortalitas yang terus meningkat. Pengobatan skizofrenia telah banyak berkembang dan mengalami kemajuan. Fokus terapinya telah berubah, dari hanya menangani gejala psikosis hingga mengendalikan fungsi kerja dan sosial. *Review* artikel ini memberi gambaran mengenai farmakoterapi dan rehabilitasi sosial yang tengah berkembang. *Review* dilakukan terhadap 16 jurnal, 4 *handbook* dan 1 situs terpercaya, yaitu WHO yang membahas terapi skizofrenia. Berdasarkan studi yang dilakukan, farmakoterapi skizofrenia yang paling sering digunakan adalah antipsikotik. Klorazapin tidak dijadikan sebagai lini pertama, tetapi digunakan pada kasus TRS (*Treatment-Resistance Schizophrenia*). Rehabilitasi psikososial, baik terapi kognitif maupun SST berperan sebagai komponen kunci dalam proses pemulihan dan berguna untuk menilai stabilitas gejala serta fungsi kerja-sosial pada penderita skizofrenia.

Kata kunci: skizofrenia, farmakoterapi, psikososial, antipsikotik, terapi kognitif, SST.

ABSTRACT

Schizophrenia belongs to multiple psychiatric disorders with increasing comorbidity and mortality. Treatment of schizophrenia has grown and progressed. The focus of therapy has changed, from treating only psychotic symptoms to controlling work and social functions. This article review provides an overview of the development of pharmacotherapy and psychosocial rehabilitation. The review was conducted on 16 journals, 4 handbooks and 1 trusted site, WHO discussing schizophrenia therapy. Based on the study, the most commonly used pharmacotherapy schizophrenia is antipsychotics. Clozapine is not used as a first line, but is used in the case of TRS (Treatment-Resistance Schizophrenia). Psychosocial rehabilitation, both cognitive and SST therapies play a key component in the recovery process and are useful for assessing the stability of symptoms and the function of social work in schizophrenics.

Keywords: schizophrenia, pharmacotherapy, psychosocial, antipsychotic, cognitive therapy, SST.

Diserahkan: 4 Juli 2018, Diterima 4 Agustus 2018

PENDAHULUAN

Skizofrenia termasuk ke dalam gangguan *multiple psychiatric* dengan komorbiditas dan mortalitas yang terus meningkat (Tandon *et al.*, 2008, 2009). Penderita skizofrenia umumnya orang dewasa berusia 15-35 tahun yang

mengalami gejala baik positif maupun negatif serta mengalami penurunan fungsi kognitif, motorik dan suasana hati (Heckers *et al.*, 2010; Tandon and Carpenter, 2012).

Prevalensi skizofrenia mencapai 0,30%-0,66% di seluruh dunia (Ivan Os

and Kapur, 2009). Pada negara berkembang, 50% penderita skizofrenia tidak menjalani pengobatan dan 90% penderita skizofrenia tidak diobati dengan tepat (WHO, 2011). Pengobatan skizofrenia saat ini telah mengalami perkembangan dalam hal farmakoterapi dan rehabilitasi psikososial. Target terapipun berubah, dari hanya menangani gejala psikosis hingga mengendalikan fungsi kerja dan sosial (Nasrallah dkk., 2014).

Farmakoterapi pada penderita skizofrenia dipicu oleh penemuan antipsikotik klorpromazin pada awal 1950-an dan pengembangan klopazin pada akhir 1960-an (Miyamoto *et al.*, 2008). Selama setengah abad terakhir, antipsikotik digunakan dalam pengobatan skizofrenia dan telah menjadi pengobatan andalan untuk mengurangi keparahan gejala psikotik dan kejadian *relaps* (pada penderita skizofrenia (Biedermann and Fleischhacker, 2011; Hanson *et al.*, 2010; Haukka *et al.*, 2008).

Antipsikotik diklasifikasikan menjadi antipsikotik generasi pertama dan antipsikotik generasi kedua. Kedua kelompok antipsikotik tersebut memiliki aktivitas farmakologi yang sama, yaitu memblokir reseptor dopamin D2 (Bruijnzeel *et al.*, 2014).

Antipsikotik generasi pertama efektif menangani gejala-gejala positif (Conn *et al.*, 2008). Sedangkan antipsikotik generasi

kedua efektif dalam menangani gejala-gejala negatif. Antipsikotik generasi kedua diketahui memiliki risiko efek samping ekstrapiramidal yang lebih rendah dibandingkan antipsikotik generasi pertama (Weinbrenner *et al.*, 2009; Hanson *et al.*, 2010). Isu mengenai kekuatan efikasi antar keduanya, hingga kini masih menjadi topik yang menarik dan seringkali dikaitkan dengan efek samping.

Pada skizofrenia, rehabilitasi psikososial, termasuk terapi kognitif dan SST (*Social Skills Training*) atau pelatihan keterampilan sosial merupakan komponen kunci dalam proses pemulihan dan berguna untuk menilai stabilitas gejala serta fungsi kerja-sosial pada penderita skizofrenia. Diskusi mengenai interaksi antara farmakoterapi dengan rehabilitasi psikososial masih belum jelas. Sejauh ini arah diskusi ditujukan untuk pengobatan skizofrenia di masa depan (Kern *et al.*, 2009).

Maka dari itu, artikel ini akan memberikan *review* mengenai farmakoterapi dan rehabilitasi psikososial untuk menilai perkembangan pengobatan skizofrenia.

METODE

Sumber data

Sumber data yang digunakan sebagai referensi pada *review* artikel ini terdiri atas sumber data primer berupa jurnal ilmiah baik nasional maupun

internasional, sumber data sekunder berupa *handbook* dan sumber data tersier berupa situs terpercaya, seperti WHO.

Strategi pencarian data

Pencarian sumber data yang digunakan sebagai referensi, baik jurnal ilmiah maupun *website* dilakukan dengan menggunakan kalimat yang berhubungan dengan skizofrenia, seperti *psychopharmacology for schizophrenia*, *pharmacotherapy of schizophrenia*, *pharmacotherapy guidelines of schizophrenia*, *psychosocial therapy of schizophrenia*, *cognitive therapy of schizophrenia* dan *Social Skills Training of schizophrenia*.

Pencarian data-data tersebut dilakukan menggunakan *web browser* google chrome dengan situs *search engine* berupa google.com, google scholar, ncbi, elsevier, science direct, springer link dan berbagai situs-situs penyedia jurnal terpercaya lainnya, seperti The Lancet, BMJ (*British Medical Journal*), *The Canadian Journal of Psychiatry*, *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *American Journal Psychiatry* dan JAMA

(*Journal of American Medical Association*) Psychiatry. Jurnal yang sesuai dengan *keyword* pencarian selanjutnya diskriminasi berdasarkan kriteria inklusi.

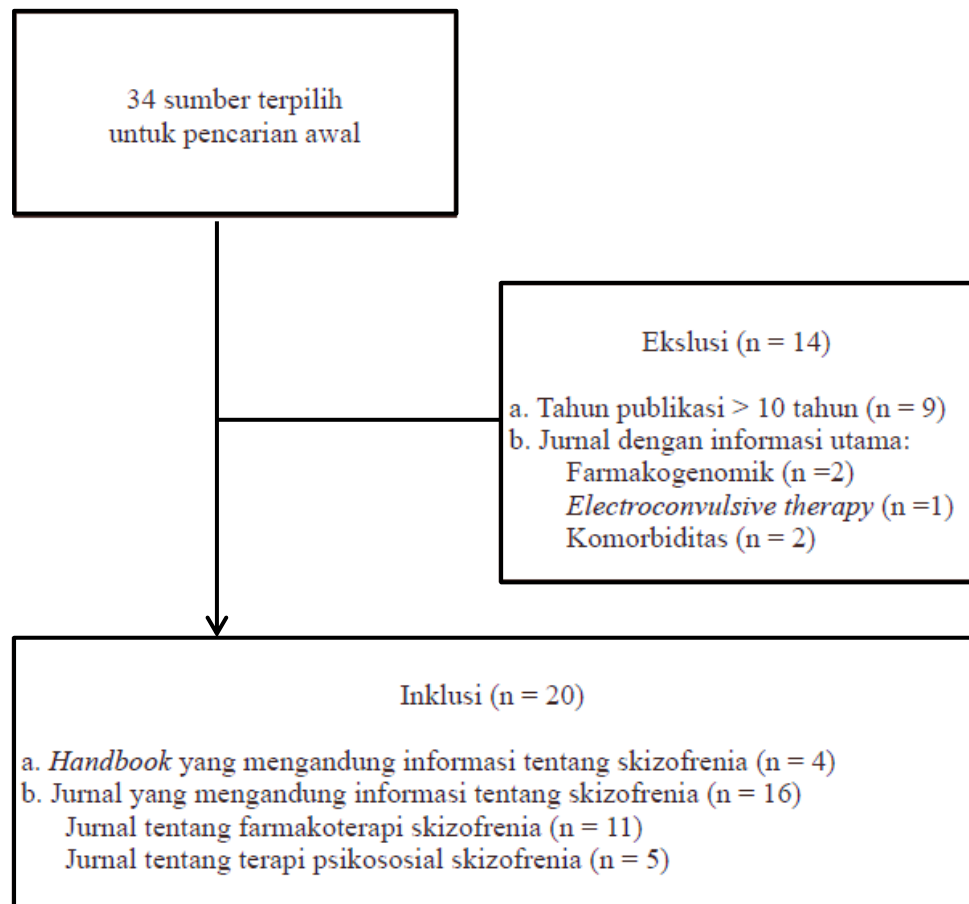
Kriteria inklusi dan eksklusi

Adapun kriteria inklusi bagi sumber data yang digunakan adalah jurnal ilmiah, baik nasional maupun internasional yang terpercaya serta *handbook* dan *website* resmi yang memuat informasi mengenai terapi skizofrenia. Sumber data yang digunakan merupakan sumber dengan waktu publikasi maksimal 10 tahun terakhir. Sedangkan sumber data yang tidak memuat informasi mengenai terapi skizofrenia, waktu publikasi lebih dari 10 tahun terakhir termasuk ke dalam sumber data yang dieksklusi.

Jumlah studi yang digunakan

Jumlah sumber data yang diskriminasi pada review artikel ini berupa 34 sumber data. Sumber data yang digunakan ($n = 20$) terdiri dari 16 buah jurnal ilmiah (15 jurnal internasional dan 1 buah jurnal nasional) dan 4 buah *handbook*. Sumber data lain berupa situs internet mengenai skizofrenia yang terpercaya, seperti WHO.

HASIL



Tabel 1. Sumber data yang digunakan

No	Jenis Sumber Data	Nama Jurnal/Buku/Situs Internet	Penulis	Judul Jurnal/Buku/Situs Internet	Informasi Utama
1.	Artikel Ilmiah	Lancet, 371 p: 085-97	Kahn <i>et al.</i> , 2008	<i>Effectiveness of Antipsychotic Drugs in First-Episode Schizophrenia and Schizophrenia Form Disorder: An Open Randomised Clinical Trial.</i>	Tingkat efektivitas antipsikotik generasi kedua = antipsikotik generasi pertama
2.	Jurnal	<i>The Canadian Journal of Psychiatry</i> , 62(9)	Remington <i>et al.</i> , 2017	<i>Guideline for The Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults.</i>	Rekomendasi Farmakoterapi skizofrenia adalah antipsikotik ; klopapin diberikan pada pasien TRS (<i>Treatment-Resistance Schizophrenia</i>)
3.	Jurnal	<i>Schizophrenia Research</i> , 116 p:	Abbasi <i>et al.</i> , 2010	<i>The Effect of Mirtazapine Add</i>	Mirtazapine memiliki efek terhadap gejala

No	Jenis Sumber Data	Nama Jurnal/Buku/Situs Internet	Penulis	Judul Jurnal/Buku/Situs Internet	Informasi Utama
		101-106		<i>On Therapy to Risperidone in The Treatment of Schizophrenia: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial.</i>	negatif > plasebo pada skala negatif PANSS.
4.	Jurnal	<i>Schizophrenia Research</i> , 108 p: 245-251	Joffe et al., 2009	<i>Add-On Mirtazapine Enhances Antipsychotic Effect of First Generation Antipsychotics in Schizophrenia: A Double-Blind, Randomized, Placebocontrolled Trial.</i>	Kombinasi Mirtazapine-antipsikotik generasi pertama > plasebo pada skala positif PANSS.
5.	Jurnal	<i>Neuropsychopharmacology</i> , 34 p: 1322-1329	Lieberman et al., 2009	<i>A Randomized, Placebo-Controlled Study of Memantine as Adjunctive Treatment in Patients With Schizophrenia.</i>	Memantine > plasebo pada skala PANSS.
6.	Jurnal	<i>Jurnal Farmasi Klinik Indonesia</i> , 7(1) p: 19-29	Ayuningtyas dkk., 2018	Pengaruh Antipsikotik terhadap Penurunan Skor <i>The Positive and Negative Syndrome Scale-Excited Component</i> .	Klozapin bukan lini pertama pada pengobatan skizofrenia ; antipsikotik berpengaruh terhadap penurunan skor PANSS secara signifikan.
7.	Jurnal	<i>Asian Journal of Psychiatry</i> , 635 p: 1-5	Bruijnzeel et al., 2014	<i>Antipsychotic Treatment of Schizophrenia: An Update.</i>	Aripiprazole merupakan satu-satunya antipsikotik dengan aktivitas agonis parsial terhadap dopamin D2.
8.	Jurnal	<i>Journal of Clinical Psychopharmacology</i> , 37(5) p: 595-599	Foster et al., 2017	<i>Combination Antipsychotic Therapies An Analysis From a Longitudinal Pragmatic Trial.</i>	Kejadian relaps pada kombinasi antipsikotik > LAI > antipsikotik oral.
9.	Jurnal	<i>Neuropsychopharmacology</i> , 35 p: 581-590	Kinon et al., 2010	<i>Early Response to Antipsychotic Drug Therapy as a Clinical Marker of Subsequent</i>	<i>Early response</i> → treatment dilanjutkan (risperidone); <i>Non-responders</i> → peralihan treatment ke

No	Jenis Sumber Data	Nama Jurnal/Buku/Situs Internet	Penulis	Judul Jurnal/Buku/Situs Internet	Informasi Utama
				<i>Response in the Treatment of Schizophrenia.</i>	antipsikotik lain (olanzapine) selama 2 minggu, ditemukan perbaikan gejala.
10.	Jurnal	<i>JAMA Psychiatry</i> , 74(2) p: 686-693	Tilhonen <i>et al.</i> , 2017	<i>Real-World Effectiveness of Antipsychotic Treatments in a Nationwide Cohort of 29.823 Patients With Schizophrenia.</i>	Risiko rehospitilasi antipsikotik LAI < antipsikotik oral.
11.		<i>Patient Preference and Adherence</i> , 11 p: 619-629	Pilon <i>et al.</i> , 2017	<i>Treatment Patterns in Medicaid Patients with Schizophrenia Initiated on A First-Or Second-Generation Long-Acting Injectable Versus Oral Antipsychotic.</i>	Antipsikotik generasi pertama-LAI > antipsikotik oral dalam hal kepatuhan.
12.	Jurnal	<i>Curr Opinion in Behavioral Sciences</i> , 4 p: 115-121	Meltzet <i>et al.</i> , 2015	<i>Pharmacotherapy of Cognition In Schizophrenia.</i>	Antipsikotik generasi kedua memiliki potensi dalam pengobatan gejala kognitif pada penderita skizofrenia..
13.	Jurnal	<i>American Journal Psychiatry</i> , 166(6) p: 675-682	Davidson <i>et al.</i> , 2009	<i>Cognitive Effects of Antipsychotic Drugs in First Episode Schizophrenia and Schizophreniform Disorder: A Randomized, Open-Label Clinical Trial (EUFEST).</i>	Efek kognitif antipsikotik generasi pertama (haloperidole) = antipsikotik generasi kedua (amisulpride, olanzapine, quetiapine dan ziprasidone).
14.	Jurnal	<i>Lancet</i> , 383 p:1395-1403	Morrison <i>et al.</i> , 2014	<i>Cognitive Therapy for People with Schizophrenia Spectrum Disorders Not Taking Antipsychotic Drugs: A Single-Blind Randomised Controlled Trial.</i>	Terapi kognitif dapat digunakan untuk mengurangi gejala psikiatrik. Terapi ini aman untuk pasien skizofrenia yang tidak menggunakan antipsikotik.
15.	Jurnal	<i>Open Journal of Psychiatry</i> , 3 p: 273-282	Shimada <i>et al.</i> , 2013	<i>Effects of Combination Pharmacotherapy and Social Skills Training for Schizophrenia: A</i>	SST berpotensi meningkatkan fungsi kognitif karena adanya pengalaman belajar yang membutuhkan ingatan dan perhatian

No	Jenis Sumber Data	Nama Jurnal/Buku/Situs Internet	Penulis	Judul Jurnal/Buku/Situs Internet	Informasi Utama
				<i>Randomized Controlled Trial.</i>	yang berpengaruh terhadap kehidupan sosial.
16.	Jurnal	<i>Schizophrenia Bulletin</i> , 35(2), 347-361	Kern <i>et al.</i> , 2009	<i>Psychosocial Treatments to Promote Functional Recovery in Schizophrenia.</i>	SST meningkatkan pengetahuan dan keterampilan penderita skizofrenia.
17.	Buku	-	Wells <i>et al.</i> , 2015.	<i>Pharmacotherapy Handbook</i> 9th Edition.	Algoritma pengobatan skizofrenia (Gambar 2) ; Jenis antipsikotik (Tabel 1).
18.	Buku	-	Dipiro <i>et al.</i> 2011.	<i>Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach</i> 8th.	Definisi ; Prevalensi ; Etiologi skizofrenia.
19.	Buku	-	Chisholm-Burns M. A. <i>et al.</i> , 2016.	<i>Pharmacotherapy Principles & Practice</i> Fourth Edition.	Definisi ; Etiologi ; Gejala kognitif skizofrenia.
20.	Buku	-	Wells <i>et al.</i> 2009.	<i>Pharmacotherapy Handbook</i> 7th Edition.	Patofisiologi skizofrenia.
21.	Situs Internet	WHO (World Health Organization).	WHO, 2011.	<i>Schizophrenia</i>	Prevalensi skizofrenia.

Keterangan:

PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scales*).

Definisi Skizofrenia

Skizofrenia merupakan salah satu gangguan psikiatri yang kompleks, ditandai dengan adanya gangguan berpikir berupa delusi, halusinasi, pikiran kacau dan perubahan perilaku (Dipiro *et al.*, 2011). Tanda lain pada skizofrenia berupa hilangnya motivasi (avolitin), menurunnya pengendalian emosi serta sulitnya berbicara. Tiga gejala terakhir merupakan gejala negatif yang secara kolektif sering disebut dengan sindrom defisit (Chisholm-Burns *et al.*, 2016).

Epidemiologi

Menurut *Epidemiologic Catchment Area Study*, prevalensi penderita skizofrenia berkisar 0,6%-1,9% dari seluruh populasi dunia dengan 2%-3% populasi menderita skizofrenia semasa hidupnya (Dipiro *et al.*, 2011). Umumnya, penderita skizofrenia adalah orang dewasa berusia 15-35 tahun (WHO, 2011).

Prevalensi skizofrenia pada pria dan wanita kurang lebih sama, namun onset penyakit cenderung lebih awal pada pria. Episode pertama pada pria terjadi pada usia 20-an, sedangkan pada wanita terjadi pada usia 20-an akhir hingga 30-an awal (Dipiro *et al.*, 2011).

Menurut Global Burden Disease (WHO report), data prevalensi penderita skizofrenia berdasarkan jenis kelamin dan

rentang usianya pada tahun 2000 di beberapa negara, yaitu:

Tabel 2. Data Prevalensi Skizofrenia

Negara	Rentang Usia (tahun)	Prevalensi (%)	
		Pria	Wanita
Belanda	Semua Umur	0,4	0,3
Islandia	55-57	0,7	0,0
Kanada	> 18	0,5	0,6
Amerika Serikat	15-54	0,6	0,8
Mexico	Dewasa	0,7	0,71
Chili	> 18	0,5	1,4
Taiwan	> 18	0,3	0,3
China	-	0,4	0,7
Hong Kong	18-64	0,8	1,7
Korea	18-65	0,4	0,3
Israel	> 18	1,0	0,5
New Zealand	18-64	0,3	0,4

Etiologi Skizofrenia

Penyebab skizofrenia masih belum diketahui secara jelas. Penelitian menunjukkan adanya kelainan pada struktur dan fungsi otak. Kombinasi faktor genetik dan lingkungan berperan dalam perkembangan skizofrenia. Faktor genetik dapat menjadi penyebab skizofrenia sekitar 0,6-1,9% pada populasi U.S (Chisholm-Burns *et al.*, 2016).

Seseorang dengan riwayat kedua orang tua mengalami skizofrenia berisiko 40% untuk menderita skizofrenia (Dipiro *et al.*, 2011). Pada kembar monozigot, jika satu kembar telah didiagnosis menderita

skizofrenia maka kemungkinan kembar lainnya menderita skizofrenia sekitar 50% (Chisholm-Burns *et al.*, 2016).

Patofisiologi Skizofrenia

Beberapa patofisiologi skizofrenia berdasarkan penyebabnya adalah:

- Peningkatan ukuran ventrikel, penurunan ukuran otak dan asimetri otak. Penurunan volume hipokampus berhubungan dengan kerusakan neuropsikologis dan penurunan respons terhadap antipsikotik tipikal (Wells *et al.*, 2009).
- Hipotesis dopaminergik.

Skizofrenia dapat disebabkan oleh hiperaktivitas atau hipoaktivitas dopaminergik pada area tertentu di otak serta ketidaknormalan reseptor dopamin (DA). Hiperaktivitas reseptor dopamin (DA) pada area mesocaudate berkaitan dengan munculnya gejala-gejala positif. Sementara hipoaktivitas reseptor dopamin (DA) pada area korteks prefrontal berkaitan dengan munculnya gejala-gejala negatif (Guyton and Hall, 2011).

Dopamin disekresikan oleh neuron yang badan selnya terletak di bagian tegmentum ventral mesensefalon, medial dan superior substansia nigra. Neuron-neuron ini menyebabkan kondisi hiperaktivitas dopaminergik pada sistem mesolimbik. Dopamin tersebut disekresikan ke bagian medial dan anterior sistem limbik, terutama hipokampus, amygdala, anterior caudate, nukleus dan bagian lobus prefronta yang merupakan pusat pengendali perilaku (Guyton and Hall, 2011).

c. Disfungsi glutamatergik. Penurunan aktivitas glutamatergik berkaitan

dengan munculnya gejala skizofrenia (Wells *et al.*, 2009).

d. Kelainan serotonin (5-HT). Pasien skizofrenia memiliki kadar serotonin 5-HT yang lebih tinggi. Hal ini juga berkaitan dengan adanya peningkatan ukuran ventrikel (Wells *et al.*, 2009).

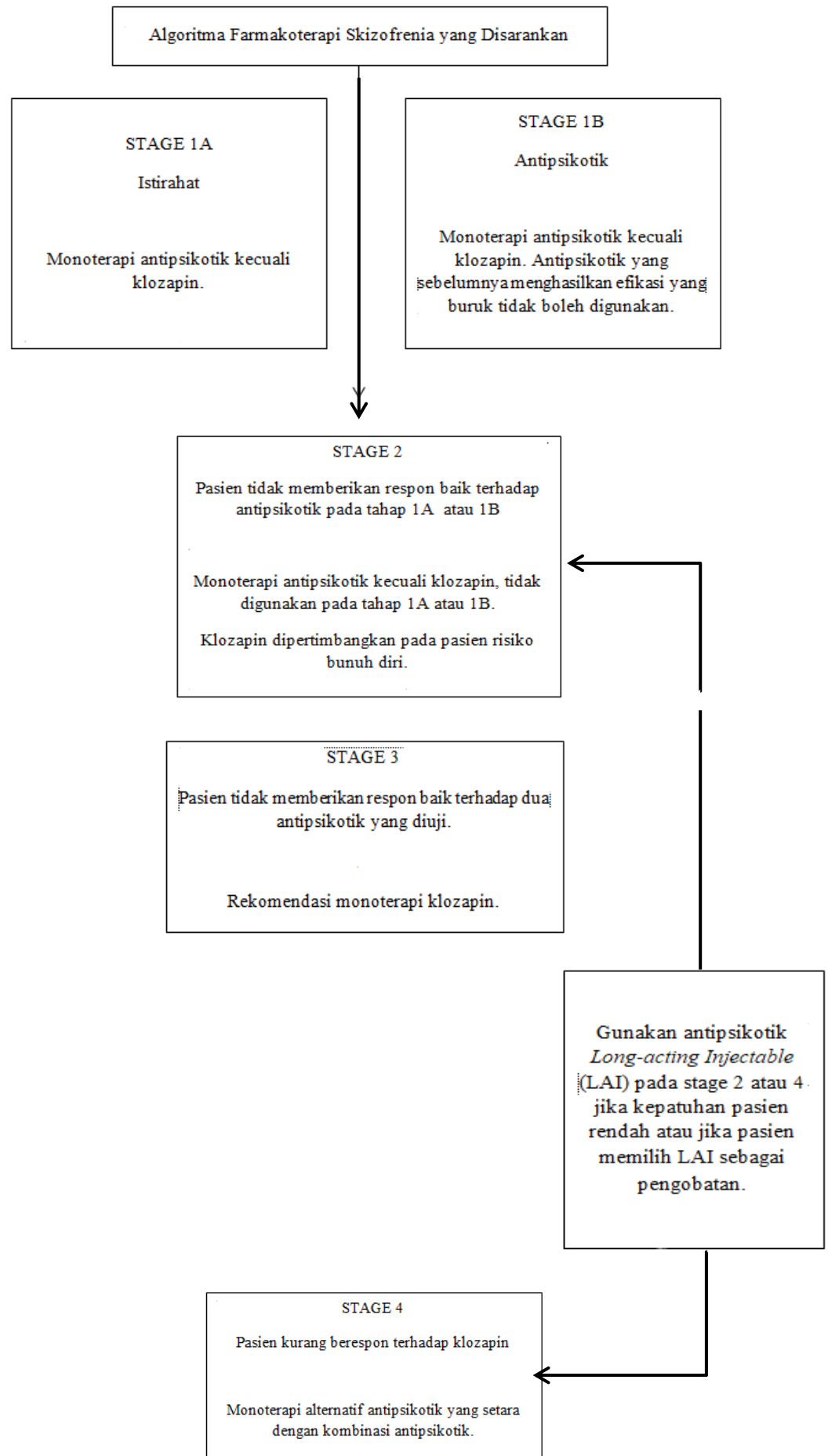
Gejala Skizofrenia

Gejala psikotik (gejala positif). Gejala psikotik ditandai dengan munculnya gejala berupa, halusinasi (mendengar suara atau pikiran dari luar dirinya), delusi (sikap yang aneh, sering paranoid dan timbul kecurigaan dan gangguan berpikir (pemikiran dan ucapan tidak logis).

Gejala negatif. Gejala negatif pada skizofrenia ditandai dengan penurunan fungsi sosial dan emosional, termasuk ekspresi, cara bicara, kemauan serta aktivitas sosial dan hedonik (Hanson *et al.*, 2010).

Gangguan kognitif. Gangguan kognitif ditandai dengan adanya gangguan dalam hal *attention* (perhatian), kecepatan berpikir dan penyelesaian masalah (Chisholm-Burns *et al.*, 2016).

Algoritma Farmakoterapi Skizofrenia



Farmakoterapi Skizofrenia

Antipsikotik

Penggunaan Antipsikotik sebagai farmakoterapi digunakan untuk mengatasi gejala psikotik dengan berbaagai etiologi, salah satunya skizofrenia. Antipsikotik diklasifikasikan menjadi antipsikotik generasi pertama dan antipsikotik generasi kedua (Osser *et al.*, 2013).

Antipsikotik Generasi Pertama

Antipsikotik generasi pertama merupakan antipsikotik yang bekerja dengan cara memblok reseptor dopamin D2. Antipsikotik ini memblokir sekitar 65% hingga 80% reseptor D2 di striatum dan saluran dopamin lain di otak (Chisholm-Burns *et al.*, 2016). Jika dibandingkan dengan antipsikotik generasi kedua, antipsikotik ini memiliki tingkat afinitas, risiko efek samping ekstrapiramidal dan hiperprolaktinemia yang lebih besar (Marder *et al.*, 1995; Miyamoto *et al.*, 2008).

Antipsikotik generasi pertama efektif dalam menangani gejala positif dan mengurangi kejadian relaps. Sebanyak 30% pasien skizofrenia dengan gejala akut menghasilkan sedikit atau tanpa respon terhadap pengobatan antipsikotik generasi pertama. Antipsikotik generasi pertama memiliki efek yang rendah terhadap gejala negatif (Kane, 1989; Fleischhacker, 1995).

Antipsikotik generasi pertama menimbulkan berbagai efek samping, termasuk ekstrapiramidal akut,

hiperprolaktinemia serta *tardive dyskinesia*. Efek samping tersebut disebabkan oleh blokade pada jalur nigrostriatal dopamine dalam jangka waktu lama (Miyamoto *et al.*, 2008). Antipsikotik generasi pertama memiliki afinitas yang rendah terhadap reseptor muskarinik M1, Ach, histaminergik H1 dan norepinefrin α_1 yang memicu timbulnya efek samping berupa penurunan fungsi kognitif dan sedasi secara bersamaan (Hill *et al.*, 2010).

Antipsikotik Generasi Kedua

Antipsikotik generasi kedua, seperti risperidone, olanzapine, quetiapine, ziprasidon, aripiprazol, paliperidone, iloperidone, asenapine, lurasidone dan klopazin memiliki afinitas yang lebih besar terhadap reseptor serotonin daripada reseptor dopamin. Sebagian besar antipsikotik generasi kedua menyebabkan efek samping berupa kenaikan berat badan dan metabolisme lemak (Chisholm-Burns *et al.*, 2016). Klopazin merupakan antipsikotik generasi kedua yang efektif dan tidak menimbulkan efek samping ekstrapiramidal. Oleh karenanya, klopazin digunakan sebagai agen pengobatan lini pertama pada penderita skizofrenia (Chisholm-Burns *et al.*, 2016). Namun, klopazin dikaitkan dengan peningkatan risiko hematotoksis yang dapat menyebabkan kematian (agranulositosis) (Kane *et al.*, 1988). Oleh karena itu, beberapa antipsikotik generasi kedua (risperidone, olanzapine, quetiapine dan

ziprasidone) digunakan sebagai terapi tambahan untuk meningkatkan khasiat klorazepin tanpa diskrasia darah (Miyamoto *et al.*, 2005; Lieberman *et al.*, 2005).

Antipsikotik generasi kedua, seperti paliperidone, asenapine, iloperidone dan lurasidone telah mendapatkan persetujuan FDA (*Food and Drug Administration*) Amerika Serikat (Miyake *et al.*, 2012). Aktivitas farmakologi obat tersebut mirip dengan antipsikotik generasi kedua lainnya, kecuali lurasidone yang diketahui

memiliki afinitas yang lebih tinggi pada reseptor 5-HT₇ (Ishibashi *et al.*, 2010).

Aripiprazole merupakan jenis antipsikotik generasi kedua yang lain. Aripiprazole merupakan satu-satunya antipsikotik dengan aktivitas agonis parsial terhadap dopamin D₂. Perbedaan ini menjadi penentu profil farmakologi dan efek samping aripiprazole. Aripiprazole diketahui memiliki risiko efek samping ekstrapiramidal yang rendah (Leucht *et al.*, 2008).

Tabel 3. Obat-obat antipsikotik dan rentang dosisnya

Nama Generik	Nama Dagang	Dosis awal (mg/hari)	Dosis pemeliharaan (mg/hari)	Keterangan
Antipsikotik generasi pertama				
Chlorpromazine	Throrazine	50-150	300-1000	Penambahan berat badan
fluphenazine	Prolixin	5	5-20	Kadar lebih tinggi pada episode awal
Haloperidole	Haldol	2-5	2-10	
Loxapine	Loxitane	20	50-150	Maksimal 10 mg/hari Disetujui hanya oleh program REMS
Loxapine inhaled	Adasuve	10	10	-
Perphenazine	Trilafon	4-24	16-64	-
Thioridazine	Mellaril	50-150	100-800	QTc berkepanjangan secara signifikan
Thiothixene	Nevane	4-10	4-50	-
Trifluoperazine	Stelazine	2-5	5-40	-
Antipsikotik generasi kedua				
Aripiprazole	Abilify	5-15	15-30	-
Asenapine	Saphris	5	10-20	Sublingual
Clozapine	Clozaril	25	100-800	Cek kadar dalam plasma sebelum melebihi 600 mg
Iloperidone	Fanapt	1-2	6-24	Diberikan dalam CYP2D6 metabolisme lambat

Nama Generik	Nama Dagang	Dosis awal (mg/hari)	Dosis pemeliharaan (mg/hari)	Keterangan
Lurasidone	Latuda	20-40	40-120	-
Olanzapine	Syprexa	5-10	10-20	Hindari pada episode awal karena menyebabkan penambahan berat badan
Paliperidone	Invega	3-6	3-12	Bioavailabilitas meningkat ketika diberikan bersama makanan
Quetiapine	Seroquel	50	300-800	-
Risperidone	Risperdal	1-2	2-8	-
Ziprasidone	Geodon	40	80-160	Bersama makanan

(Wells, *et al.* 2015).

Efikasi

Tahun 1990, sebanyak 13 antipsikotik generasi kedua diperkenalkan ke dalam bidang klinis dan diyakini memiliki khasiat yang lebih baik dibandingkan antipsikotik generasi pertama. Hasil studi klinis berskala besar, CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*) yang membandingkan monoterapi antipsikotik generasi pertama (perphenazine) dengan empat antipsikotik generasi kedua (olanzapine, quetiapine, risperidone dan ziprasidone) menunjukkan bahwa antipsikotik generasi kedua tidak memiliki efektivitas yang lebih besar dibandingkan antipsikotik generasi pertama dalam menangani gejala kognitif dan sosial (Keefe *et al.*, 2007; Lieberman *et al.*, 2005; Swartz *et al.*, 2007).

Percobaan antipsikotik generasi pertama di Eropa membandingkan antara *open-label treatment* dengan haloperidol,

amisulpride, olanzapine dan quetiapine atau ziprasidone pada episode pertama skizofrenia juga menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan efikasi yang signifikan antara antipsikotik generasi pertama dengan antipsikotik generasi kedua (Davidson *et al.*, 2009; Kahn *et al.*, 2008).

Kinon *et al.* (2010)., menyebutkan bahwa semua antipsikotik yang tersedia saat ini memiliki khasiat untuk menangani gejala positif dan disorganisasi. Tidak ada perbedaan signifikan yang ditemukan mengenai kekuatan efikasi yang dihasilkan oleh antipsikotik tersebut. Kinon *et al.* (2010), kemudian menilai respon awal antipsikotik (2 minggu) terhadap respon yang diprediksi (12 minggu) pada 628 pasien yang terdiagnosa gangguan skizofrenia dan skizoafektif. Respon yang lebih awal ditandai dengan peningkatan $\geq$ 20% total skor PANSS selama 2 minggu treatment. Total skor PANSS meningkat $>$ 20%-50% menunjukkan bahwa kelompok

pasien mengalami respon lebih awal dengan efikasi yang lebih baik dibandingkan dengan respon lambat. Pada pasien yang menunjukkan respon cepat, treatment dilanjutkan dengan risperidone. Sedangkan untuk respon lambat, treatment dilanjutkan dengan risperidone 2-6 mg/hari atau beralih ke olanzapine 10-20 mg/hari selama 10 minggu.

Penelitian oleh Kahn *et al.* (2008), terhadap 291 pasien skizofrenia yang membandingkan efektivitas antara haloperidol (1–4 mg /hari; n=40), amisulpride (200–800 mg /hari; n=72), olanzapine (5–20 mg /hari; n=75), quetiapine (200–750 mg /hari; n=53), or ziprasidone (40–160 mg /hari; n=51) dalam hal psikopatologi (PANSS), keparahan penyakit (CGI / Clinical Global Impression), kemampuan psikososial (GAF / Global Assesment of Functioning), depresi (CDSS / Calgary Depression Scale For Schizophrenia), kualitas hidup (MANSA / Manchester Short Assessment) of quality of life, efek samping ekstrapiramidal (SHRS / St Hans Rating Scale), disfungsi seksual (UKU / Udvalg for Kliniske Undersøgelser) dan BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) menunjukkan bahwa antipsikotik generasi kedua tidak dapat disimpulkan memiliki efektivitas yang lebih besar dibandingkan dengan antipsikotik generasi pertama

(haloperidol) karena tidak konsistennya gejala yang muncul.

Penelitian oleh Abbasi *et al.* (2010), Joffe *et al.* (2009) dan Lieberman *et al.* (2009) yang menganalisis gejala pada penderita skizofrenia dengan menggunakan PANSS menyebutkan bahwa penggunaan mirtazapine dapat menurunkan gejala negatif yang lebih baik dibandingkan plasebo. Sedangkan kombinasi Mirtazapine-antipsikotik generasi pertama memiliki efikasi yang baik dibandingkan plasebo pada skala positif PANSS. Selain mirtazapine, memantine juga memiliki efikasi dilihat pada skala PANSS.

Pada peresepan antipsikotik, seringkali digunakan kombinasi meskipun bukti mengenai efikasi kombinasi antipsikotik terbatas. Penelitian oleh Foster *et al.*, 2017 terhadap penggunaan Kombinasi antipsikotik (n=50), LAI (n=20) dan antipsikotik oral (n=206) menunjukkan bahwa Kombinasi antipsikotik secara tidak signifikan menyebabkan kejadian relaps yang lebih cepat (68%, rata-rata hari ke 409,5) dibandingkan dengan LAI (53%, rata-rata hari ke 594) dan antipsikotik oral (52%, rata-rata hari ke 562,8).

Rehabilitasi psikososial

Terapi Kognitif

Terapi kognitif secara signifikan meningkatkan fungsi sosial dan

memperbaiki beberapa gejala, seperti delusi dan halusinasi. Penelitian oleh Morrison *et al.* (2014), pada 37 partisipan yang diberi intervensi berupa terapi kognitif dengan farmakoterapi skizofrenia dan 37 partisipan yang hanya diberi intervensi berupa farmakoterapi skizofrenia, menggunakan kuesioner PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scales*) menunjukkan hasil skor yang lebih rendah pada kelompok partisipan yang menerima terapi kognitif dibandingkan farmakoterapi. Interpretasi hasil penelitian menyatakan bahwa terapi kognitif akan lebih aman dan efektif jika diberikan pada penderita skizofrenia yang memilih untuk tidak menggunakan antipsikotik.

Kontra dengan penelitian Morrison *et al.*, penelitian oleh Meltzer, (2015), menyatakan bahwa antipsikotik telah terbukti secara praklinis dalam menurunkan gejala kognitif walaupun tidak semua memberikan hasil yang efektif. Efek selektif antipsikotik terhadap hipokampus, kortikal, dopaminergik, serotonergik, glutamanergik dan neurotransmisi GABAergik serta berbagai macam protein sinaps mengidentifikasi target yang mengarah pada pengobatan gejala kognitif.

Penelitian oleh Davidson *et al.* (2009), yang dilakukan pada 286 partisipan yang didiagnosa menderita skizofrenia membandingkan antara haloperidole (1-4

mg/hari; n=03) dengan antipsikotik generasi kedua, yaitu amisulpride, 200 to 800 mg/hari; olanzapine, 5 to 20 mg/hari; quetiapine, 200 to 750 mg/hari dan ziprasidone, 40 to 160 mg/hari (N=82) berdasarkan efeknya terhadap gejala kognitif menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan antara kelima *treatment* tersebut terhadap efek kognitif dan hasil skor sub tes (Rey Auditory Verbal Learning Test, Trail Making Test, Part A dan Part B (dua tes), Purdue Pegboard Test dan Digital Symbol Coding). Sedangkan sub tes PANSS, tidak memberi hasil yang signifikan dalam memprediksi efek kognitif pada pasien skizofrenia. Pada penelitian Davidson *et al.* (2009), dosis harian haloperidole yang digunakan yaitu 2,5 mg/hari dimana dosis tersebut lebih rendah dibandingkan dengan dosis yang digunakan oleh penelitian lain. Hal ini disebabkan penggunaan dosis tinggi haloperidole meningkatkan risiko efek samping ekstrapiramidal dan penggunaan antikolinergik yang pada akhirnya dapat mengganggu kecepatan motorik dan kognitif.

Penelitian lain juga menyebutkan bahwa penggunaan antipsikotik berpengaruh terhadap penurunan skor PANSS secara signifikan, baik pada penggunaan monoterapi maupun kombinasi antipsikotik generasi pertama dan kedua.

Social Skills Training

Penelitian oleh Shimada *et al.* (2013), menunjukkan bahwa SST berpotensi meningkatkan fungsi kognitif karena adanya pengalaman belajar yang membutuhkan ingatan dan perhatian yang berpengaruh terhadap kehidupan sosial. Hal ini juga disebutkan oleh Kern *et al.* (2009), yang menyatakan bahwa SST meningkatkan pengetahuan dan keterampilan penderita skizofrenia.

PANSS

PANSS digunakan pada pasien rawat inap skizofrenia untuk mengetahui status kesehatan berdasarkan gejala-gejala yang ditimbulkan, seperti gejala positif, negatif, dan psikopatologi umum. PANSS terdiri dari 30 pertanyaan yang dinilai dengan skala 1-7 tergantung pada berat atau ringannya gejala. Jika skor PANSS pasien dari awal hingga akhir pengobatan terus menurun maka terapi tersebut dapat dikatakan berhasil. Keterbatasan PANSS terletak pada hasil skor yang mungkin dipengaruhi oleh faktor lain selain intervensi yang diberikan yang dapat menyebabkan hasil skor menjadi bias (Sadock *et al.*, 2010).

LAI (Long-acting Injectable)

Farmakoterapi, baik antipsikotik oral maupun LAI merupakan treatment utama dalam terapi skizofrenia. LAI disarankan untuk pasien yang memiliki tingkat

kepatuhan rendah. Penelitian oleh Schreiner *et al.* (2017), membuktikan bahwa sebanyak 472 partisipan yang melakukan peralihan dari oral antipsikotik (aripiprazole, olanzapine, quetiapine, risperidone dan paliperidone *extended-release*) menjadi paliperidone palmitat 1x selama 1 bulan memberikan respon dan tolerabilitas yang baik. LAI menawarkan efek terapeutik jangka panjang dengan memaksimalkan penghantaran obat, kontak obat dan jadwal pengobatan.

Klozapin dan antipsikotik LAI merupakan perawatan farmakologis dengan tingkat pencegahan relaps yang tinggi. Risiko rehospitalisasi sekitar 20% hingga 30% lebih rendah selama dibandingkan dengan antipsikotik oral yang ekuivalen. Penelitian oleh Tiihonen *et al.* (2017), pada pasien skizofrenia di Swedia tahun 2006 (29.223 total pasien kohort; 4603 pasien kohort yang baru didiagnosis) menunjukkan bahwa risiko rehospitalisasi pasien lebih rendah pada penggunaan antipsikotik LAI paliperidone, zuclopenthixol, clozapine, perphenazine dan olanzapine (ketika dibandingkan dengan antipsikotik oral flupentixol, quetiapine dan perphenazine).

Penelitian oleh Foster *et al.* (2017) menunjukkan bahwa LAI menyebabkan kejadian relaps yang lebih lambat jika dibandingkan dengan kombinasi antipsikotik dan kejadian relaps yang lebih

cepat jika dibandingkan dengan antipsikotik oral. Kombinasi antipsikotik generasi pertama-LAI menunjukkan kepatuhan pengobatan yang lebih baik dibandingkan dengan antipsikotik oral pada penelitian Pilon *et al.*, (2017).

PEMBAHASAN

Banyak studi yang membahas tentang skizofrenia tahap awal dan melaporkan bahwa tidak ada perbedaan antara antipsikotik generasi pertama dan kedua dalam hal efikasi, kecuali efek samping. Persamaan efikasi dari obat-obat tersebut termasuk penurunan gejala positif dan negatif. Antipsikotik generasi pertama dinyatakan memiliki efek yang lebih besar dalam mengatasi gejala positif. Sebaliknya, antipsikotik generasi kedua dinyatakan memiliki efek yang lebih besar dalam mengatasi gejala negatif. Perbedaan dalam hal farmakokinetik dan respon pengobatan membuat ukuran kemanjuran tidak dapat disetarakan untuk masing-masing obat. Oleh karenanya tidak ada agen maupun dosis yang dianggap paling baik untuk pengobatan pasien skizofrenia. Pemilihan obat umumnya melalui proses *trial and error* dengan menilai respon, efek samping, manfaat serta risiko yang timbul apabila pengobatan dilanjutkan atau dihentikan. Pemilihan obat skizofrenia sebaiknya dilakukan dengan mempertimbangkan pandangan keluarga yang merawat pasien. Pemberian informasi

dan diskusi mengenai manfaat dan efek samping dari masing-masing obat juga harus dilakukan.

Pada tahap awal skizofrenia, antipsikotik yang paling banyak digunakan adalah antipsikotik generasi pertama. Pada tahap ini, peralihan obat antipsikotik sering dilakukan karena diagnosis yang tidak begitu jelas dan spesifik. Diagnosis skizofrenia memerlukan tanda yang kontinu, setidaknya 6 bulan per periode (APA, 2013).

Dalam hal farmakoterapi, data-data mengenai penggunaan antipsikotik akut pada skizofrenia tahap awal masih terbatas sehingga sulit untuk menilai hasil dan membandingkan antara intervensi farmakologi dengan plasebo atau terapi lainnya. Isu etis diketahui menghalangi uji plasebo meskipun telah banyak penelitian yang menetapkan efikasi antipsikotik dengan cara mengevaluasi kejadian relaps setelah dihentikannya pengobatan antipsikotik pada skizofrenia tahap awal. Asenapine dan iloperidone merupakan contoh antipsikotik generasi kedua yang telah dibuktikan memiliki efek terapeutik terhadap gejala positif maupun negatif ketika dibandingkan dengan plasebo (Thompson *et al.*, 2010; Weber *et al.*, 2009).

Pada penderita skizofrenia, baik pediatrik maupun dewasa, klopazin merupakan agen antipsikotik yang

direkomendasikan sebagai pilihan pertama. Namun, klopazin memiliki risiko agranulositosis (*Absolute Neutrophil Count* (ANC) $<500/\text{mm}^3$) atau granulositopenia ($500 \leq \text{ANC} \leq 1.000/\text{mm}^3$) (Goldstein *et al.*, 2014) yang bisa menjadi lebih parah bila pasien memiliki gangguan hematologi atau penyakit imun. Akibat risiko tersebut, klopazin tidak diindikasikan sebagai terapi lini pertama pada skizofrenia parah. Selain itu, FDA juga tidak merekomendasikan klopazin sebagai antipsikotik untuk penanganan skizofrenia akut pada pasien pediatrik. Risiko lain dari klopazin adalah menyebabkan neutropenia ringan ($1.500/\text{mm}^3 < \text{ANC} < 2000/\text{mm}^3$) hingga sedang ($\text{ANC} < 1.500/\text{mm}^3$) pada anak-anak dan remaja. Individu berusia muda dan jenis kelamin laki-laki merupakan faktor risiko signifikan timbulnya neutropenia (Glodstein *et al.*, 2014; Maher *et al.*, 2011; Ferrin *et al.*, 2016).

Dosis antipsikotik yang dianjurkan pada pengobatan skizofrenia, baik tahap awal maupun akut adalah batas bawah dari rentang dosis yang dianjurkan, kemudian titrasi dosis dengan mempertimbangkan tingkat kemanjuran dan tolerabilitas. Peningkatan dosis pada pengobatan skizofrenia justru tidak memperbaiki, bahkan dapat memperburuk keadaan klinis pasien. Klorpromazin dengan dosis lebih dari 375 mg diketahui tidak memberikan manfaat klinis sehingga banyak dokter

yang menggunakan dosis rendah yang dilanjutkan dengan titrasi. Satu-satunya strategi empiris untuk mengetahui kesetaraan dosis dilakukan secara *in vivo* dengan *neuroimaging*. Namun, metode tersebut belum tersedia untuk antipsikotik, seperti aripiprazol, klopazin, quetiapine. Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi dosis adalah keparahan penyakit (episode awal atau lanjutan) serta usia.

Saat ini, sekitar 25%-30% penderita skizofrenia mengalami resistensi terhadap pengobatan antipsikotik, khususnya antipsikotik generasi pertama. Satu-satunya pengobatan yang direkomendasikan untuk menangani kejadian resisten adalah klopazin. Tingkat respon klopazin terhadap penderita skizofrenia yang mengalami resisten yaitu sekitar 30%-60%. Studi Goodwin, *et al.* (2008)., menjelaskan bahwa penggunaan klopazin lebih aman bila diresepkan sebagai monoterapi karena lebih memberikan tolerabilitas yang baik.

Penelitian oleh Ayuningtyas, dkk. (2018), menyatakan bahwa klopazin merupakan agen antipsikotik yang memiliki efektivitas lebih besar jika dibandingkan dengan monoterapi atau kombinasi antipsikotik lainnya. Bukti lain menunjukkan bahwa penggunaan klopazin justru sering ditunda bahkan tidak digunakan pada penderita skizofrenia. *American Psychiatric Association*

Schizophrenia Patient Outcomes Research Team and the UK National Institute for Health and Clinical Excellence juga tidak menganjurkan pengobatan selain klorazepin pada kasus resistensi.

Jika pasien mengalami resistensi terhadap klorazepin, maka pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan kombinasi antipsikotik yang memiliki profil reseptor berbeda. Kombinasi antipsikotik lebih efektif dibandingkan monoterapi pada pasien dengan pengobatan minimal 10 minggu. Kejadian peralihan dari monoterapi menjadi kombinasi juga lebih banyak terjadi dibandingkan peralihan dari kombinasi menjadi monoterapi.

Selain kejadian resistensi, pada penderita skizofrenia juga sering ditemukan masalah ketidakpatuhan terhadap pengobatan. Hal ini mungkin disebabkan oleh bentuk sediaan oral yang memiliki waktu kerja pendek. Faktor lain seperti kondisi pasien dengan pengaruh gejala psikotik juga dapat meningkatkan kesulitan dalam hal kepatuhan. Farmakoterapi lain yang dijadikan andalan sebagai pengobatan skizofrenia pada kasus ini adalah antipsikotik jenis long-acting injections (LAIs). LAI banyak digunakan sebagai penanganan atas ketidakpatuhan pasien dalam mengonsumsi obat.

Penggunaan LAI pada skizofrenia akut dilakukan apabila pada pengobatan sebelumnya pernah atau dianjurkan

menggunakan obat tersebut. Dalam hal ini, LAIs tidak hanya dibatasi untuk pasien skizofrenia dengan atau dikhawatirkan memiliki kepatuhan pengobatan yang rendah sehingga seharusnya LAI ditawarkan pada semua pasien skizofrenia yang menerima pengobatan dengan antipsikotik. Hasil uji RCT membuktikan bahwa antipsikotik LAI digunakan lebih awal pada pengobatan skizofrenia. Hal ini berarti, LAI sudah tidak digunakan untuk mengatasi ketidakpatuhan pasien. Selain itu, LAI juga diketahui dapat mengurangi tingkat kekambuhan pada skizofrenia tahap awal.

Selain terapi yang telah disebutkan, rehabilitasi psikososial, termasuk terapi kognitif dan SST dapat dipertimbangkan pada penderita skizofrenia. Terapi kognitif secara signifikan dapat meningkatkan fungsi pribadi dan sosial serta menurunkan gejala delusi dan halusinasi. Sedangkan terapi SST dapat menambah keterampilan perseptual, motorik dan interpersonal yang dianggap penting bagi penderita skizofrenia dalam mencapai kelangsungan hidup di masyarakat.

Penggunaan antipsikotik pada pasien yang menerima terapi kognitif masih kontroversial. Pada pasien psikosis penggunaan farmakoterapi sering dianggap ambivalen. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terapi kognitif lebih efektif

diberikan jika pasien tidak sedang menerima terapi antipsikotik.

Guideline NICE yang membahas tentang psikosis pada penderita skizofrenia anak-anak dan orang dewasa muda menyantumkan bahwa pasien dan keluarga yang merawat pasien dapat memilih intervensi psikososial, seperti terapi kognitif tanpa adanya intervensi antipsikotik (NICE, 2013).

Namun, tidak dapat dipungkiri bahwa pengobatan utama pada skizofrenia adalah dengan menggunakan antipsikotik. Penggunaan antipsikotik pada terapi kognitif mungkin dapat dipertimbangkan bersama dokter, dimana hubungan dokter dan pasien yang baik mungkin dapat meningkatkan kepatuhan pasien dalam mengonsumsi obat.

SIMPULAN

Skizofrenia ditandai dengan gejala positif, negatif dan kognitif. Farmakoterapi skizofrenia yang paling sering digunakan adalah antipsikotik. Berdasarkan efikasinya, antipsikotik generasi pertama dan kedua tidak menunjukkan perbedaan signifikan, kecuali klopazin yang digunakan pada kasus resistensi. Rehabilitasi psikososial, baik terapi kognitif maupun SST berperan sebagai komponen kunci dalam proses pemulihan dan berguna untuk menilai stabilitas gejala

serta fungsi kerja-sosial pada penderita skizofrenia.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan syukur pada Allah SWT., berterimakasih kepada kedua orang tua serta kepada dosen metodologi penelitian Pak Rizky Abdullah, Ph.D., Apt. atas ilmu yang telah diberikan dan kepada dosen pembimbing Ibu Irma Melyani Puspitasari, Ph.D., M.T., Apt dan Pak Rano Kurnia Sinuraya, M.K.M., Apt yang telah membimbing dan memberi masukan dalam menyusun artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- American Psychiatric Association. 2013. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition (DSM-V)*. Washington (DC): American Psychiatric Publishing.
- Barch DM. 2010. Pharmacological strategies for enhancing cognition in schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci*, 4 p: 43--96.
- Biedermann F, Fleischhacker WW. 2011. Emerging drugs for schizophrenia. *Expert Opin Emerg Drugs*, 16 p: 271--282.
- Bruijnzeel, D., Uma, S., Rajiv, T. 2014. Antipsychotic treatment of schizophrenia: An Update. *Asian Journal of Psychiatry*, 635 p: 1-5
- Chisholm-Burns, M. A. et al., 2016. *Pharmacotherapy Principles & Practice* Fourth Edition. New York: McGraw-Hill Education.
- Conn PJ, Tamminga C, Schoepp DD, Lindsley C. 2008. Schizophrenia: moving beyond monoamine antagonists. *Mol Interv*, 8 p: 99-107.
- Davidson M, Galderisi S, Weiser M, Werbeloff N, Fleischhacker WW, Keefe RS et al. 2009. Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and

- schizophreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial (EUFEST). *Am J Psychiatry*, 166: 675--682.
- Dipiro, et al. 2011. *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach* 8th Edition. New York. McGraw-Hill
- Ferrin M, Helen G, Arianna M, Joseph MR. 2016. *Using antipsychotic medication for the treatment of schizophrenia in children and adolescents*. Geneva: International Association for Child and Adolescents Psychiatry and Allied Professions (IACA PAP) Textbook of Child and Adolescent Mental Health
- Fleischhacker WW. 1995. New drugs for the treatment of schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* (Suppl), 388 p: 24--30.
- Foster et al., 2017. Combination Antipsychotic Therapies An Analysis From a Longitudinal Pragmatic Trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 37(5) p:595-599
- Goldstein JI, Jarskog LF, Hilliard C, Alfievic A, Duncan L, Fourches D, et al. 2014. Clozapine-induced agranulocytosis is associated with rare HLA-DQBI and HLA-B alleles. *Nat Commun*, 5 p: 4757.
- Goodwin G, Fleischhacker W, Arango C, Baumann P, Davidson M, de Hert M Advantages and disadvantages of combination treatment with antipsychotics ECNP Consensus Meeting. 2008. Nice. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2009; 19(7):520--32.
- Guyton dan Hall. 2011. *Guyton and Hall Medical Physiology* 12th Edition. Philadelphia: Elsevier
- Hanson, E., Kristin, H., Daniel, W. 2010. Assesment of Pharmacotherapy for Negative Symptoms of Schizophrenia. *Curr Psychiatry*, 12 p: 563-571
- Hanson, E., Kristin, H., Daniel, W. 2010. Assesment of Pharmacotherapy of Negative Symptoms of Schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep*. 12, p: 563-571
- Haukka J, Tiihonen J, Harkanen T, Lonnqvist J. 2008. Association between medication and risk of suicide, attempted suicide and death in nationwide cohort of suicidal patients with schizophrenia. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 17, p: 686--696.
- Heckers, S., Tandon, R., Bustillo, J. 2010. Catatonia in the DSM -- shall we move or not? *Schizophr. Bull*. 36, p: 205--207.
- Hill SK, Bishop JR, Palumbo D, Sweeney JA. 2010. Effect of second-generation antipsychotics on cognition: current issues and future challenges. *Expert Rev Neurother*, 10 p: 43--57.
- Ishibashi T, Horisawa T, Tokuda K, Ishiyama T, Ogasa M, Tagashira R et al. 2010. Pharmacological profile of lurasidone, a novel antipsychotic agent with potent 5-hydroxytryptamine 7 (5-HT7) and 5-HT1A receptor activity. *J Pharmacol Exp Ther*, 334 p: 171-181.
- Ivan Os, J., Kapur, S., 2009. Schizophrenia. *Lancet* 374, p: 635--645.
- Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008; 371: 1085--1097.
- Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. 1988. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*, 45 p: 789--796.
- Kane JM. 1989. The current status of neuroleptic therapy. *J Clin Psychiatry*, 50 p: 322--328.
- Keefe RS, Bilder RM, Davis SM, Harvey PD, Palmer BW, Gold JM et al. 2007. Neurocognitive effects of

- antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry*, 64 p: 633--647.
- Kern *et al.* 2009. Psychosocial Treatments to Promote Functional Recovery in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 35(2) p: 347-361
- Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. 2009. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*, 373 p: 31-41.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO *et al.* 2005. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*, 353 p: 1209--1223.
- Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C, Zipursky R, Sharma T, Kahn RS *et al.* 2005. Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry*, 62 p: 361--370.
- Maher KN, Tan M, Tossell JW, Weisinger B, Gochman P, Miller R, *et al.* Risk factors for neutropenia in clozapine-treated children and adolescents with childhood-onset schizophrenia. 2013. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 23(2) p: 110--6.
- Marder SR, Van Putten T, Schatzberg AF, Nemeroff CB. 1995. *Antipsychotic medications. The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology*. Washington, DC: American Psychiatric Press p: 247--261.
- Meltzer, H.Y. 2015. Pharmacotherapy of cognition in schizophrenia. *Current opinion in behavioral therapy*, 4 p: 115-121
- Miyake N, Miyamoto S, Jarskog LF. 2012. *New serotonin/dopamine antagonists for the treatment of schizophrenia: are we making real progress?* Clin Schizophr Relat Psychoses in press.
- Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. 2005. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry*, 10 p: 79-104.
- Miyamoto S, Merrill DB, Lieberman JA, Fleischhacker WW, Marder SR. 2008. *Antipsychotic drugs*. In: Tasman A, Kay J, Lieberman JA, *et al.* (eds). *Psychiatry*, 3rd edn. Chichester: John Wiley & Sons, p: 2161--2201.
- Miyamoto S., Miyake N., Jarskog LF., Fleischhacker WW and Lieberman. 2012. Pharmacological treatment of schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents. *Molecular Psychiatry*, 17 p: 1206-1227
- Morrison, *et al.* 2014. Cognitive therapy for people with schizophrenia spectrum disorders not taking antipsychotic drugs: a single blind randomised controlled trial. *Lancet*, 383 p: 1395-403
- Nasrallah HA, Targum SD, Tandon R, McCombs JS, Ross R. 2014. Defining and measuring clinical effectiveness in the treatment of schizophrenia. *Psychiatr Serv*, 56(3) p: 273-282
- National Institute for Clinical Excellence. Psychosis and schizophrenia in children and young people: Recognition and management. UK: NICE, 2013.
- Osser DN, Roudsari MJ, Manschreck T. 2013. The psychopharmacology algorithm project at the Harvard South Shore Program: An update on schizophrenia. *Harvard Review of Psychiatry*, 21: 18--40. [PubMed: 23656760]
- Sadock, Benjamin J, dan Virginia A. Sadock. 2010. *Buku Ajar Psikiatri Klinis*. Jakarta: EGC
- Tandon, R., Carpenter, W.T. 2012. DSM-5 status of psychotic disorders. *Schizophr. Bull.* 38, p: 369--370.
- Tandon, R., Keshavan, M.S., Nasrallah, A. 2008. Schizophrenia, "Just the

- Facts''. What we know in 2008. Part 1: Overview. *Schizophr. Res*, 100 p: 4–19.
- Tandon, R., Nasrallah, H.A., Keshavan, M.S. 2009. Schizophrenia, “Just the facts” 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr. Res*, 110 p: 1–23.
- Thompson A, Lavedan C, Volpi S. 2010. Absence of weight gain association with the HTRC-759C/T polymorphism in patients with schizophrenia treated with iloperidone. *Psychiatr Res*, 165 p:271–273.
- Tilhonen *et al.*, 2017. Real-World Effectiveness of Antipsychotic Treatments in a Nationwide Cohort of 29 823 Patients With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 74(2) p: 686-693.
- Weber J, McCormack PL. 2009. *Asenapine*. *CNS Drugs*, 23 p:781–792.
- Weinbrenner, S., Assion H-J., Stargardt T., *et al.* 2009. Drug Prescription Pattern in Schizophrenia Outpatients: Analysis of Data from a German Health Insurance Fund. *Pharmacopsychiatry*, 42 p: 66 – 71
- Wells, *et al.* 2009. *Pharmacotherapy Handbook* 7th Edition. New York: McGraw-Hill
- Wells, *et al.* 2015. *Pharmacotherapy Handbook* 9th Edition. New York: McGraw-Hill
- WHO. 2011. http://www.who.int/mental_health/management/schizophrenia/en/ [diakses 20 Juni 2018).