



## Pengobatan Resistensi Antipsikotik Pada Pasien Skizofrenia

**Afrina Zulaikha**

Bagian Ilmu Jiwa Rumah Sakit Umum Cut Meutia

**Muhammad Hafazdh Furqani**

Fakultas Kedokteran Universitas Malikussaleh

Alamat : Jl. H.Meunasah, Uteunkot, Cunda, Kota Lhokseumawe, Aceh

Korespondensi : [hafazdhfurqani@gmail.com](mailto:hafazdhfurqani@gmail.com)

**Abstract.** *Schizophrenia is a disorder with a heterogeneous etiology that includes patients with varying clinical presentations, responses to therapy and disease courses. One therapy for treating schizophrenic patients is to use typical and atypical antipsychotics. However, patients who initially respond to antipsychotic drugs can become resistant (Treatment Resistance Schizophrenia).*

**Keywords:** *schizophrenia, resistant, antipsychotic*

**Abstrak.** Skizofrenia merupakan gangguan dengan etiologi yang bersifat heterogen yang mencakup pasien dengan presentasi klinis, respon terhadap terapi dan perjalanan penyakit yang bervariasi. Salah satu terapi untuk menangani pasien skizofrenia adalah dengan menggunakan antipsikotik berupa tipikal dan atipikal. Akan tetapi pasien yang pada awalnya berespon dengan obat antipsikotik dapat menjadi resisten (*Treatment Resistance Schizophrenia*).

**Kata Kunci :** skizofrenia, resisten, antipsikotik

### LATAR BELAKANG

Skizofrenia adalah gangguan jiwa berat dengan tanda dan gejala yang beraneka ragam, baik dalam derajat maupun jenisnya dan seringkali ditandai suatu perjalanan kronik dan berulang. Obat-obat antipsikotik dipertimbangkan sebagai pilihan terapi pertama pada skizofrenia. Obat antipsikotik digunakan untuk mengatasi halusinasi, waham ataupun gangguan pikir yang berhubungan dengan penyakit (Fanani, 2013).

Skizofrenia merupakan gangguan neuropsikiatrik dengan angka morbiditas yang masih tinggi. Salah satu terapi untuk menangani pasien skizofrenia adalah dengan menggunakan antipsikotik berupa tipikal dan atipikal. Antipsikotik tipikal menjadi lini pertama pengobatan skizofrenia (Fanani, 2013) (Natasha Syifa Rachman et al., 2021).

Obat antipsikotik merupakan pilihan utama dalam mengobati pasien skizofrenia, akan tetapi hanya 50% pasien yang mendapat sedikit keuntungan dari terapi obat antipsikotik generasi pertama. Pasien skizofrenia yang pada awalnya berespon dengan obat antipsikotik generasi pertama pada fase akut pada keadaan selanjutnya sebesar 78% mengalami

kekambuhan selama 2 sampai 12 tahun pemantauan walaupun tetap menerima obat yang sama. Respon yang lebih baik diperoleh dari obat antipsikotik generasi kedua (Fanani, 2013).

Respon pasien skizofrenia terhadap antipsikotik sangat bervariasi salah satunya terdapat data epidemiologis yang menunjukkan bahwa 30% pasien skizofrenia tergolong kategori *Treatment Resistance Schizophrenia* (TRS) (Natasha Syifa Rachman et al., 2021).

*Treatment-resistant schizophrenia* (TRS) didefinisikan sebagai persisten dari gejala meskipun mendapatkan lebih dari 2 terapi obat antipsikotik dengan dosis dan durasi yang adekuat dengan adanya bukti kepatuhan pasien terhadap pengobatan (Potkin et al., 2020). Pengobatan resistensi antipsikotik (TRP) dapat meningkatkan pengeluaran bantuan kesehatan. Misalnya, pada negara Amerika Serikat Pengobatan resistensi antipsikotik (TRP) membutuhkan tambahan biaya medis pertahun yang sangat besar. Sebesar 82% TRS telah dilaporkan resisten sejak episode pertama psikosis mereka, sementara sebesar 18% pasien dengan TRS mengalami resistensi setelah terdapat periode respons yang memadai (Polese et al., 2019).

*Treatment-resistant schizophrenia* dapat muncul dari episode pertama psikosis atau mungkin berkembang kemudian dalam perjalanan penyakit. Onset resisten pengobatan pada skizofrenia dapat didahului oleh kekambuhan pada pasien (Potkin et al., 2020).

Pasien skizofrenia dengan TRS dapat mengalami gejala depresi yang berat dan beresiko untuk melakukan bunuh diri. Penulisan referat ini bertujuan untuk memberikan informasi mengenai tatalaksana yang dapat diberikan kepada pasien skizofrenia yang resisten terhadap pengobatan antipsikotik sehingga dapat memperbaiki gejala serta mencegah timbulnya komplikasi.

## TINJAUAN PUSTAKA

### A. Skizofrenia

Skizofrenia merupakan gangguan dengan etiologi yang bersifat heterogen yang mencakup pasien dengan presentasi klinis, respon terhadap terapi dan perjalanan penyakit yang bervariasi. Tanda dan gejalanya bervariasi, termasuk perubahan persepsi, emosi, kognisi, pemikiran dan perilaku (Sadock BJ, Sadock VA. *Kaplan & Sadocks Synopsis Of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry: 11th Edition. Lippincot Williams & Wilkins. USA: A Wolter Kluwer Company (2015), n.d.*)

Prevalensi skizofrenia di Amerika Serikat adalah sekitar 1 persen. The Epidemiologic Catchment Area study sponsored by the National Institute of Mental Health melaporkan prevalensi skizofrenia sebesar 0,6 hingga 1,9 persen. Di Amerika Serikat, sekitar 0,05

persen dari total penduduk dirawat untuk skizofrenia setiap tahun, dan hanya setengah dari semua pasien dengan skizofrenia mendapatkan pengobatan. Skizofrenia dapat terjadi pada laki-laki dan perempuan. Onset dan perjalanan penyakit dari Skizofrenia lebih awal terjadi pada pria dibandingkan pada wanita. Usia puncak onset skizofrenia pada laki-laki 10 hingga 25 tahun dan 25 hingga 35 tahun untuk wanita. Sekitar 90 persen pasien dalam pengobatan skizofrenia berusia antara 15-55. Awitan Skizofrenia sebelum usia 10 tahun atau setelah usia 60 tahun sangat jarang(Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadocks Synopsis Of Psychiatry : Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry: 11th Edition. Lippincot Williams & Wilkins. USA : A Wolter Kluwer Company (2015), n.d.).

Etiologi dari skizofrenia terdiri dari beberapa yaitu : faktor genetik, faktor biokemikal, Neural Circuit, neuropatologi, metabolisme otak, penggunaan elektrofisiologi, Phsyconeuroimmunology dan phsyconeuroendocrinology(Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadocks Synopsis Of Psychiatry : Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry: 11th Edition. Lippincot Williams & Wilkins. USA : A Wolter Kluwer Company (2015), n.d.).

## **B. Antipsikotik**

Terapi antipsikotik untuk pasien skizofrenia yaitu dengan menggunakan antipsikotik yang tergolong menjadi dua kelas yaitu *First Generation Antipsychotic* (FGA) atau antipsikotik generasi pertama dan *Second Generation Antipsikotik* (SGA) atau antipsikotik generasi kedua. *American Psychiatric Association* mengatakan bahwa *second-generation* (atipikal) *antipsychotics* (SGAs) kecuali clozapine merupakan pengobatan pertama pada pasien skizofrenia. SGA lebih banyak digunakan daripada FGA (*first-generation antipsychotics*).

Berikut merupakan golongan antipsikotik(Maslim, 2007):

- 1) Obat anti-psikosis tipikal (*typical-anti psychotics*)
  - a. Phenothiazine
    - i. Rantai Aliphatic : Chlorpromazine
    - ii. Rantai Piperazine :Perphenazine, Trifluoperazine, Fluphenazine
    - iii. Rantai Piperidine : Thioridazine
  - b. Butyrophenone : Haloperidol
  - c. Diphenyl-butyl-piperidine : Piomozide

- 2) Obat anti-psikosis atipikal (*atypical anti psychotics*)
  - a. Benzamide : Sulpride
  - b. Dibenzodiazepine : Clozapine, Olanzapine, Quetiapiene, Zotepine
  - c. Benzisoxazole : Risperidon, Aripiprazole

*First Generation Antipsychotic* (FGA) telah memberikan dampak yang baik dalam perawatan skizofrenia, FGA baik dalam menangani gejala positif seperti delusi dan halusinasi, namun tidak membantu dalam menangani gejala negatif, kognif, afektif, dan motorik. Sebesar 30% pasien dengan eksaserbasi akut memiliki sedikit atau bahkan tidak sama sekali memiliki respon terhadap FGA dan hingga 50% hanya memiliki respon parsial. Selain efektivitasnya yang kurang, FGA dapat menghasilkan berbagai efek samping termasuk gejala ekstrapiramidal akut, hiperprolaktinemia, serta *tardive dyskinesia*. Bahkan dengan antipsikotik yang adekuat, masih terdapat pasien skizofrenia yang mengalami gejala terhadap penyakitnya. *Second Generation Antipsikotik* (SGA) memiliki efektifitas yang lebih baik untuk menangani gejala negatif dan memiliki kemungkinan yang kecil untuk memunculkan gejala ekstrapiramidal dibandingkan dengan FGA (Natasha Syifa Rachman et al., 2021).

### C. Resistensi Antipsikotik

Pedoman konsensus internasional tentang resistensi pengobatan (dan respon) pada skizofrenia dikembangkan oleh *Treatment Response and Resistance in Psychosis* (TRRIP) definisi TRS adalah adanya gejala signifikan yang persisten pada seseorang dengan diagnosis skizofrenia, yang belum memiliki respons terhadap setidaknya dua uji coba antipsikotik dengan dosis, durasi, dan kepatuhan yang adekuat. Dalam mendefinisikan pengobatan yang adekuat, pedoman mengikuti rekomendasi dari *National Institute of Clinical Excellence* (NICE) dan menunjukkan bahwa setiap pengobatan antipsikotik berlangsung selama setidaknya enam minggu, dengan masing-masing obat diberikan pada dosis terapeutik yang 'adekuat'. , setara dengan dosis efektif minimum/ dosis target atau dengan dosis harian yang setara dengan 600 mg klorpromazin. Penegakan diagnosis TRS didasarkan pada durasi minimum pengobatan antipsikotik selama 12 minggu (Howes, OD, McCutcheon, R, Agid, O, de Bartolomeis, A, van Beveren, NJ, Birnbaum, ML, Bloomfield, MA, Bressan, RA, Buchanan, RW, Carpenter, WT, Castle, DJ, Citrome, L, Daskalakis, ZJ, Davidson, M, Drake, RJ, Dursun, S, Ebdurp, BH, Elkis, H, Falkai, P, Flei, n.d.).

*Treatment-resistant schizophrenia* harus dibedakan dengan gejala akibat ketidakpatuhan pasien. TRS didiagnosis jika menggunakan setidaknya satu episode pengobatan menggunakan formulasi antipsikotik injeksi kerja lama (selama minimal 4 bulan sebelumnya tidak terdapat perbaikan (Lally & Gaughran, 2019).

Definisi Skizofrenia yang resisten terhadap pengobatan menurut kriteria Kane adalah sebagai berikut (Fanani, 2013):

1. Paling sedikit 3 pengobatan dengan antipsikotik, dari paling sedikit 2 kelas antipsikotik berbeda dengan dosis ekuivalen dengan 100 mg/hari chlorpromazine selama periode 6 minggu tanpa perbaikan yang significant
2. Tidak ada periode dimana pasien dapat berfungsi dengan baik dalam 5 tahun terakhir
3. Skor BPRS paling sedikit 45 (derajat keparahan 1 sampai 7) dengan skor paling sedikit 4 pada 2 item berikut: gangguan konseptual, curiga, halusinasi, atau isi pikiran yang tidak wajar.
4. Skor CGI  $\geq 4$  (gangguan moderat)
5. Tidak ada perbaikan setelah 6 minggu pengobatan dengan haloperidol 60 mg atau lebih

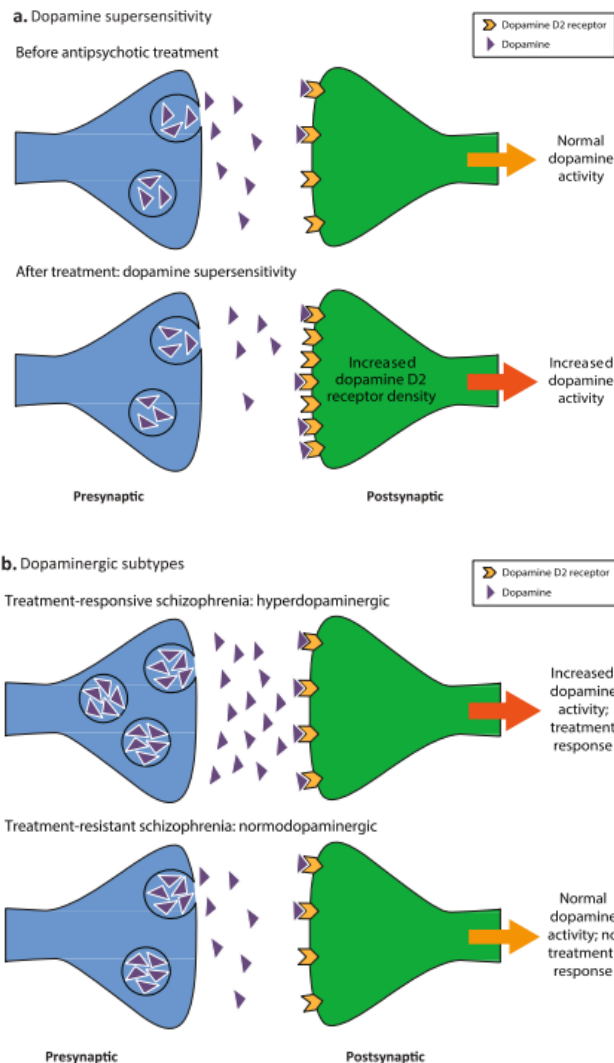
*Treatment-resistant schizophrenia* (TRS) dapat berkembang melalui salah satu dari beberapa jalur neurobiologis. Beberapa bukti menunjukkan disfungsi dopamin dan glutamate dalam perkembangan TRS, meskipun ada beberapa bukti bahwa disfungsi jalur serotonin juga dapat berperan. Berikut merupakan jalur penyebab TRS;

#### 1. *Dopamine supersensitivity*

Salah satu teori TRS adalah *dopamine supersensitivity*. Hipotesis ini, menjelaskan TRS terjadi pada pasien yang responsif terhadap pengobatan antipsikotik saat onset penyakitnya yaitu terjadinya blokade terus menerus dari reseptor dopamin oleh obat antipsikotik yang menyebabkan supersensitivitas dopamine sehingga menyebabkan TRS (Potkin et al., 2020).

#### 2. *Hyperdopaminergic and normodopaminergic subtypes hypothesis*

Peningkatan sintesis dopamin striatal dan kapasitas pelepasan in vivo terkait dengan kekambuhan psikotik dan perkembangan yang pertama episode psikotik. Kapasitas sintesis dopamin di striatum telah terbukti lebih rendah pada pasien dengan TRS yang responsif terhadap clozapine dibandingkan dengan kontrol yang sehat atau pasien tanpa TRS (Potkin et al., 2020).



**Gambar Jalur dopaminergik untuk resistensi pengobatan. (a) Supersensitivitas dopamin dan (b) sub tipe dopaminergik**

### 3. Hipotesis Glutamat

Meskipun disregulasi dopamin berkontribusi pada gejala skizofrenia pada banyak pasien, kegagalan blokade dopamin antipsikotik untuk mengontrol gejala di beberapa pasien mengindikasikan bahwa neurotransmitter lain kemungkinan memainkan peran dalam etiologi TRS, seperti yang disarankan oleh hipotesis subtype TRS (Potkin et al., 2020).

### 4. Variasi Genetik

Sebuah kombinasi dari transporter dopamin (jumlah variabel pasangan basa DAT-40 dari tandem repeat [DAT-VNTR]) dan transporter serotonin (SERT-VNTR intron 2 [SERT-in2]) polimorfisme telah dikaitkan dengan TRS. 7 Sebuah studi tentang dua polimorfisme nukleotida tunggal (SNP) di enzim pendegradasi dopamin katekol-O-metiltransferase (COMT) menunjukkan bahwa haplotipe aktivitas yang lebih tinggi adalah protektif terhadap TRS pada wanita tetapi tidak pada pria (Potkin et al., 2020).

## 5. Inflamasi dan stress oksidatif

Stres oksidatif, yang diukur dengan peroksidasi lipid, meningkat pada pasien dengan TRS dibandingkan dengan pasien dengan skizofrenia yang responsif terhadap pengobatan dan kontrol yang sehat. Kemungkinan kerusakan saraf terkait stres oksidatif juga berkontribusi pada TRS. Individu dengan delesi gen di keluarga terhadap antioksidan glutathione S-transferase mungkin memiliki peningkatan risiko TRS dibandingkan dengan kontrol yang sehat (Potkin et al., 2020).

### **D. Pengobatan Terhadap Pasien Yang Resistensi Antipsikotik**

*The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidelines CG178* merekomendasikan antipsikotik atipikal yaitu clozapine untuk pasien skizofrenia yang tidak ada respon terhadap pengobatan menggunakan 2 atau setidaknya 1 antipsikotik non-clozapine dengan dosis yang adekuat (Natasha Syifa Rachman et al., 2021).

Berikut merupakan pilihan terapi pada TRS:

#### **a. Terapi Farmakologi**

##### 1. Antipsikotik generasi kedua

Clozapin adalah antipsikotik atipikal multireseptor yang telah disetujui untuk pengobatan skizofrenia yang resisten terhadap antipsikotik. Mengenai reseptor DA, clozapin memiliki afinitas yang lebih tinggi untuk reseptor D1 dan D4 daripada reseptor D2. Selain itu, clozapin ditandai dengan disosiasi cepat dari reseptor D2 yang menyebabkan efek antipsikotik yang lebih kuat dan kecenderungan yang lebih rendah untuk menyebabkan gejala ekstrapiramidal dan clozapin juga memiliki afinitas untuk beberapa reseptor lain, termasuk reseptor serotonergik 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1C</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub>, reseptor adrenergik  $\alpha_1$  dan  $\alpha_2$ , reseptor histaminergik H<sub>1</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub> dan reseptor muskarinik M<sub>1</sub> dan M<sub>5</sub>. Afinitas ini dapat menimbulkan efek yang biasa terlihat selama pemberian clozapin dan beberapa efek samping lainnya tidak tergantung pada reseptor clozapin (Domenico De Berardis, Gabriella Rapini, Luigi Olivieri, Domenico Di Nicola, Carmine Tomasetti, Alessandro Valchera, Michele Fornaro, Fabio Di Fabio, Giampaolo Perna, Marco Di Nicola, Gianluca Serafini, Alessandro Carano, Maurizio Pompili, Federica Vellant, 2018).

Tingkat respon clozapin terhadap penderita skizofrenia yang mengalami resisten yaitu sekitar 30%-60%. Penggunaan klozapin lebih aman bila diresepkan sebagai monoterapi karena lebih memberikan tolerabilitas yang baik. Penelitian oleh Ayuningtyas, dkk. (2018), menyatakan bahwa klozapin 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 antipsikotik selain klopazin pada kasus resistensi (Oktaviani et al., 2020). Klopazin tidak menimbulkan efek samping ekstrapiramidal tetapi karena memiliki resiko agranulasitosis hanya digunakan untuk skizofrenia resistensi terapi, dan harus dipantau sel darah putih pada pasien yang menerima klopazin (Rumagit et al., 2021).

Klopazin merupakan kelompok antipsikotik yang terbukti efektif terutama dalam mengatasi skizofrenia resisten (Treatment Resistant Schizophrenia/TRS). Mekanisme efektivitas klopazin dalam mengatasi TRS tidak disebutkan secara terperinci, tetapi 50-60% pasien yang mengalami kekambuhan skizofrenia memiliki respon yang baik ketika pemberian klopazin. Resistensi terhadap terapi antipsikotik dapat diatasi salah satunya dengan pemberian injeksi risperidone dengan durasi kerja panjang. Namun, pemberian injeksi ini terbukti tidak lebih efektif jika dibandingkan pemberian oral disebabkan efek ekstrapiramidal yang besar (Padmasari & Sugiyono, 2017).

Penggunaan kombinasi AGP-AGK merupakan kombinasi yang paling banyak diberikan pada pasien skizofrenia yaitu sebesar 70,83%, karena antipsikotik generasi pertama dapat memperbaiki gejala positif dari skizofrenia, namun umumnya tidak memperbaiki gejala negatif. Sedangkan antipsikotik generasi kedua dapat memperbaiki gejala positif dan negatif dari skiofrenia dan lebih efektif mengobati pada pasien yang resisten. Dua kombinasi obat yang paling banyak digunakan adalah haloperidol-klopazin (26,04%) dan chlorpromazin-haloperidol-klopazin (23,96%). Kombinasi klopazin-risperidon juga efektif digunakan pada pasien yang resisten karena klopazin memiliki kemampuan menduduki reseptor D2 (16% sampai 68%) sedangkan risperidon (63% sampai 89%), sehingga dengan penambahan risperidon diharapkan mampu meningkatkan respon pasien terhadap klopazin (Yulianty et al., 2017).

Jika pasien mengalami resistensi terhadap klopazin, 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 (Oktaviani et al., 2020).



Pada hasil systematical review di Jerman mengenai efikasi antipsikotik pada pasien skizofrenia resisten terhadap pengobatan menunjukkan data bahwa clozapine lebih efektif dibandingkan dengan haloperidol. Namun, clozapine memiliki berbagai macam efek samping yang dapat merugikan pasien, dimana salah satu dari efek samping clozapine mempengaruhi sistem saraf pusat, sistem kardiovaskular, sistem pencernaan, dan lainnya, salah satu efek samping yang paling sering disebabkan clozapine dalam hematologis adalah neutropenia 3,2 % dan agranulositosis 0,8%. Karena adanya efek samping yang dapat mengancam kondisi pasien, FDA mengeluarkan suatu program wajib yaitu *Clozapine Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS)* yang merupakan strategi untuk mengelola resiko yang diketahui atau potensial terkait obat atau kelompok obat, dengan adanya program REMS ini adalah untuk memastikan lebih besar dibandingkan resikonya(Natasha Syifa Rachman et al., 2021)

## 2. Terapi alternatif

Penatalaksanaan lain terhadap TRS yaitu *Electroconvulsive Therapy (ECT)*. Penggunaan bersamaan clozapine dan ECT bermanfaat sebagai strategi augmentasi pada pasien yang tidak respon terhadap terapi clozapine saja(Potkin et al., 2020). Selain itu, Beberapa studi menyatakan bahwa *mood stabilizers* dapat digunakan sebagai pengobatan TRS terutama pasien dengan gejala positif yang resisten dengan obat antipsikotik. *Mood stabilizers* ini secara signifikan mampu memperbaiki perilaku yang agresif, bicara kacau, rawat inap berulang, gejala positif, jika belum cukup diatasi dengan antipsikotik saja. Mood stabilizers yang paling sering digunakan adalah sodium divalproat dengan lithium dan carbamazepin(Machmud, 2017).

## b. Manajemen Psikososial

### 1. Psikoterapi individu

Pada pasien skizofrenia dengan TRS dapat diberikan terapi perilaku kognitif (CBT). terapi perilaku kognitif memiliki manfaat yang signifikan dalam hal pengurangan gejala (terutama gejala positif). Selain CBT, psikoterapi suportif berupa hubungan suportif yang terdiri dari persahabatan, nasihat, bantuan praktis dan konseling telah disarankan untuk ini pasien resisten obat.

### 2. Intervensi Keluarga

Manajemen perilaku keluarga efektif dalam mengurangi tingkat kekambuhan dan penerimaan kembali. Intervensi keluarga mengurangi beban perawatan, meningkatkan fungsi pasien di bidang sosial dan hemat biaya.

### 3. Intervensi berbasis komunitas

Tujuan luas dari intervensi berbasis masyarakat di TRS adalah untuk meningkatkan kualitas hidup, menstabilkan kesehatan mental, dan meminimalkan kekambuhan dan rehospitalizations. Program termasuk untuk pasien tersebut adalah "Pemantauan gejala dan tanda awal" sehingga dapat mengenali gejala awal kekambuhan (Lally & Gaughran, 2019).

## KESIMPULAN

Skizofrenia merupakan gangguan neuropsikiatrik dengan angka morbiditas yang masih tinggi. Salah satu terapi untuk menangani pasien skizofrenia adalah dengan menggunakan antipsikotik berupa tipikal dan atipikal. Beberapa kasus dalam penggunaan antipsikotik pada pasien skizofrenia dapat mengalami *Treatment Resistance Schizophrenia* (TRS) yang dapat disebabkan oleh beberapa jalur neurobiologis diantaranya *Dopamine supersensitivity*, *Hyperdopaminergic and normodopaminergic subtypes hypothesis*, Hipotesis Glutamat, variasi genetik dan inflamasi serta stress oksidatif. Pasien skizofrenia dengan TRS dapat mengalami gejala depresi yang berat dan beresiko untuk melakukan bunuh diri sehingga harus diberi tatalaksana yang tepat. Tatalaksana dapat berupa intervensi farmakologis yaitu clozapin sebagai modalitas utama terapi dan nonfarmakologis yang berupa manajemen psikososial.

## DAFTAR REFERENSI

- Domenico De Berardis, Gabriella Rapini, Luigi Olivieri, Domenico Di Nicola, Carmine Tomasetti, Alessandro Valchera, Michele Fornaro, Fabio Di Fabio, Giampaolo Perna, Marco Di Nicola, Gianluca Serafini, Alessandro Carano, Maurizio Pompili, Federica Vellant, G. M. and M. D. G. (2018). Safety of antipsychotics for the treatment of schizophrenia: a focus on the adverse effects of clozapine. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 9(6), 259–261. <https://doi.org/10.1177/https>
- Fanani, H. M. (2013). Perbedaan Keefektifan antara Clozapine (Clorilex) dengan Electro Convulsive Therapy (ECT) dalam Penatalaksanaan Skizofrenia Resisten Obat di Rumah Sakit Jiwa Daerah Surakarta. *Wacana*, 5(2), 1–16.
- Howes, OD, McCutcheon, R, Agid, O, de Bartolomeis, A, van Beveren, NJ, Birnbaum, ML, Bloomfield, MA, Bressan, RA, Buchanan, RW, Carpenter, WT, Castle, DJ, Citrome, L, Daskalakis, ZJ, Davidson, M, Drake, RJ, Dursun, S, Ebdrup, BH, Elkis, H, Falkai, P, Flei. (n.d.).
- Lally, J., & Gaughran, F. (2019). Treatment resistant schizophrenia - Review and a call to action. *Irish Journal of Psychological Medicine*, 36(4), 279–291. <https://doi.org/10.1017/ipm.2018.47>

- Machmud, S. (2017). Efektifitas Sodium Divalproat Sebagai Terapi Adjuvan Terhadap Perbaikan Gejala Positif Skizofrenia Paranoid yang Diberi Haloperidol. Program Studi Biomedik, Universitas Hasanuddin.
- Maslim, R. (2007). Penggunaan Klinis Obat Psikotropik. Edisi Ketiga. Jakarta: Bagian Ilmu Kedokteran Jiwa FK Unika Atma Jaya, 23–30.
- Natasha Syifa Rachman, Siti Annisa Devi Trusda, & Dede Setiapriagung. (2021). Clozapine Effektiv pada Pasien Skizofrenia yang Resisten terhadap Pengobatan. Bandung Conference Series: Medical Science, 1(1), 1–5. <https://doi.org/10.29313/bcsms.v1i1.67>
- Oktaviani, D. J., Widiyastuti, S., Maharani, D. A., Amalia, A. N., Ishak, A. M., & Zuhrotun, A. (2020). REVIEW ARTIKEL : FARMAKOTERAPI DAN REHABILITASI PSIKOSOSIAL PADA. Farmaka, 18(1), 1–15.
- Padmasari, S., & Sugiyono. (2017). Evaluasi Rasionalitas Penggunaan Obat Antipsikotik Pada Pasien Skizofrenia di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Jiwa Grhasia Yogyakarta Tahun 2017. Acta Holist. Pharm, 1(1), 25–32.
- Polese, D., Fornaro, M., Palermo, M., De Luca, V., & De Bartolomeis, A. (2019). Treatment-resistant to antipsychotics: A resistance to everything? Psychotherapy in treatment-resistant schizophrenia and nonaffective psychosis: A 25-year systematic review and exploratory meta-analysis. Frontiers in Psychiatry, 10(MAR). <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00210>
- Potkin, S. G., Kane, J. M., Correll, C. U., Lindenmayer, J. P., Agid, O., Marder, S. R., Olfson, M., & Howes, O. D. (2020). The neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: paths to antipsychotic resistance and a roadmap for future research. Npj Schizophrenia, 6(1). <https://doi.org/10.1038/s41537-019-0090-z>
- Rumagit, P., Tampa'i, R., Pareta, D., & Tombuku, J. (2021). Potensi Interaksi Obat Antipsikotik Pada Pasien Skizofrenia Paranoid di Rumah Sakit Jiwa Prof. Dr.V.L Ratumbusang. Jurnal Biofarmasetikal Tropis, 4(1), 88–96.
- Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadocks Synopsis Of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry: 11th Edition. Lippincot Williams & Wilkins. USA : A Wolter Kluwer Company (2015). (n.d.).
- Yulianty, M. D., Cahaya, N., & Srikartika, V. M. (2017). Studi Penggunaan Antipsikotik dan Efek Samping pada Pasien Skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Sambang Lihum Kalimantan Selatan. Jurnal Sains Farmasi & Klinis, 3(2), 153. <https://doi.org/10.29208/jsfk.2017.3.2.108>