J H P P
JURNAL HASIL PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN
https://jurnalcendekia.id/index.php/jhpp/
Volume: 1 No: 3 Bulan: Juli Tahun: 2023 | Hal : 142-149

PENGGUNAAN CLOZAPINE PADA PASIEN SKIZOFRENIA: SEBUAH TINJAUAN PUSTAKA

SAHAT HAMONANGAN HARIANDJA[1], REBECCA MUTIA AGUSTINA SILAEN[2]
[1]KSM Psikiatri, RSD Mangusada, Bali
[2]PPDS-1 Program Studi Spesialis Kedokteran Jiwa, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, RSUP Prof Dr. I. G. N. G. Ngoerah, Bali
***Email Corresponding**: rebecca.silaen@gmail.com

Abstrak

Skizofrenia sebagai satu dari sepuluh penyebab utama disabilitas di seluruh dunia diketahui memberikan beban penyakit yang cukup tinggi. Prevalensinya di Indonesia mengalami peningkatan 4 kali lipat sepanjang tahun 2013 hingga 2018. Hampir setiap pasien dengan skizofrenia mendapatkan manfaat dari terapi farmakologis. Clozapine sebagai antipsikotik atipikal diakui dengan banyak keunggulannya dalam pengobatan skizofrenia, namun banyak efek samping yang sering dikeluhkan seperti mengantuk, pusing, kelelahan, penambahan berat badan, akathisia, tremor, hipersalivasi, demam, dan sakit kepala, sedangkan pada hasil laboratorium dapat ditemui hiperglikemia, takikardia, neutropenia, leukopenia, hingga agranulositosis. Dilakukan pengumpulan literatur dengan kriteria inklusi berupa literatur yang terbit maksimal pada tahun 2013, sedangkan kriteria eksklusi berupa literatur yang diterbitkan pada tahun 2012 ke bawah. Pada hasil penelitian didapatkan mengenai gambaran skizofrenia, kriteria diagnosis, dan penatalaksanaannya, termasuk mekanisme kerja clozapine pada pasien skizofrenia, sediaan dan dosis, keunggulan clozapine, serta efek samping yang sering terjadi. Ada banyak efek samping yang mana beberapa bersifat fatal, membuat clozapine tidak dipakai sebagai lini pertama. Sebagai pencegahan terjadinya efek samping yang tidak diharapkan, perlu dilakukan pemantauan mingguan terutama selama 6 bulan pertama pengobatan untuk mengevaluasi perkembangan pasien.

Kata kunci: clozapine, skizofrenia, efek samping

PENDAHULUAN

Skizofrenia adalah sindrom klinis heterogen dimana diagnosis klinisnya pada saat ini dibuat berdasarkan tanda dan gejala yang khas, onset waktu, dampak negatif pada kemampuan fungsional, serta sifat idiopatiknya (Ebert et al., 2019; Sadock et al., 2017). Saat ini skizofrenia menjadi satu dari sepuluh penyebab utama disabilitas di seluruh dunia (Ebert et al., 2019). Jumlah penderitanya diperkirakan sekitar 24 juta atau sebesar 0,32% dari populasi dunia (WHO, 2022). Dalam rentang tahun 2013-2018, prevalensi skizofrenia di Indonesia mengalami peningkatan 4 kali lipat (Darsana and Suariyani, 2020).

Hampir setiap pasien dengan skizofrenia mendapatkan manfaat dari terapi farmakologi. Antipsikotik sebagai terapi farmakologis utama dalam penanganan skizofrenia bekerja dengan cara menghambat pengikatan dopamin di reseptor D2 pada lima jaras dopamin yaitu jaras mesolimbik, mesokortikal, nigrostriatal, dan tuberoinfundibular. Antipsikotik atipikal atau *second-generation antipsychotics* (SGAs) secara spesifik bersifat agonis parsial terhadap reseptor dopamine dan serotonin (D2 dan 5HT2 reseptor). Hal ini menyebabkan efek samping ekstrapiramidal dan hiperprolaktinemia yang dimiliki antipsikotik atipikal lebih rendah dibandingkan dengan yang tipikal (Sadock et al., 2017; Stahl et al., 2021).

JHPP
JURNAL HASIL PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN
https://jurnalcendekia.id/index.php/jhpp/
Volume: 1 No: 3 Bulan: Juli Tahun: 2023 | Hal : 142-149

Clozapine sebagai salah satu antipsikotik atipikal memiliki berbagai manfaat dalam pengobatan skizofrenia dan diakui sebagai *gold standard* dalam penanganan *treatment-resistant schizophrenia*. Penelitian juga menunjukkan bahwa pasien yang diterapi dengan Clozapine memiliki tingkat rawat inap yang lebih rendah dan menurunkan angka kematian, efektif pada pasien skizofrenia yang memiliki polidipsia psikogenik, serta efektif untuk tingkat bunuh diri dan agresivitas pada pasien skizofrenia. (Stahl and Meyer, 2020) Meski begitu, penggunaannya memerlukan perhatian khusus karena banyak efek samping yang mungkin muncul dimana beberapa di antararnya berpotensi fatal. Adapun efek samping tersebut meliputi hiperglikemia, sedasi, agitasi, akathisia, konstipasi, kejang, diare, pusing, sakit kepala, mulut kering, kelelahan, demam, sakit kepala, gastritis, hiperkinesia, hipersalivasi, mual, ruam, gelisah, kesulitan tidur, takikardia, tremor, dan penurunan jumlah sel darah putih (WBC), dan yang dapat berpotensi fatal ialah agranulositosis. Efek samping lain yang juga parah namun lebih jarang terjadi termasuk miokarditis, neutropenia, kardiomiopati, peningkatan Kreatinin Fosfokinase (CPK), narkosis hepar, dan *Steven Johnson Syndrome* (SJS). (Iqbal et al., 2020).

Banyaknya risiko efek samping yang ada membuat clozapine tidak dipakai sebagai pengobatan lini pertama, tetapi menjadi pilihan terakhir apabila antipsikotik yang lain tidak mampu memberikan efek yang signifikan. Hal ini yang kemudian berpengaruh terhadap penggunaannya yang terhitung masih rendah dalam praktik klinis, bahkan mungkin terlalu rendah mengingat banyaknya efektivitas yang ditawarkan dibandingkan dengan berbagai antipsikotik lain yang tersedia (Stahl et al., 2021; Sadock et al., 2019).

METODE

Desain penelitian ini adalah *literature review* atau tinjauan pustaka. *Literature review* adalah uraian tentang teoris, temuan dan bahan penelitian lain yang diperoleh dari bahana acuan untuk dijadikan landasan kegiatan penelitian. *Literature review* berisi ulasan, rangkuman, dan pemikiran penulis tentang beberapa sumber pustaka (artikel, buku, slide, informasi dari internet, dll) tentang topik yang dibahas. *Literature review* yang baik harus bersifat relevan, mutakhir, dan memadai. Landasan teori, tinjauan teori, dan tinjauan pustaka merupakan beberapa cara untuk melakukan *literature review*.

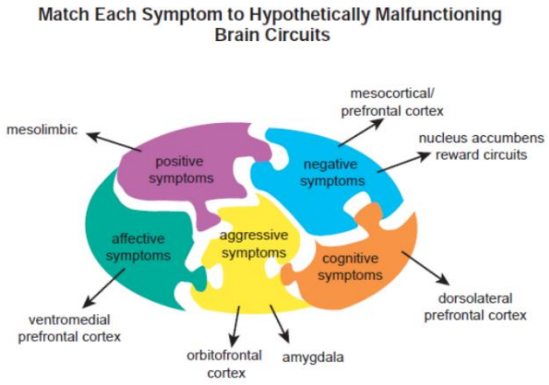
Metode pencarian artikel dalam database jurnal penelitian dan pencarian melalui internet. Pencarian database yang digunakan adalah *Google Scholar* dari tahun 2013 hingga tahun 2023. Untuk pencarian artikel, kata kunci yang digunakan juga dicantumkan dalam pengumpulan data adalah "Clozapine, Skizofrenia, Efek samping clozapine".

HASIL DAN PEMBAHASAN

Skizofrenia

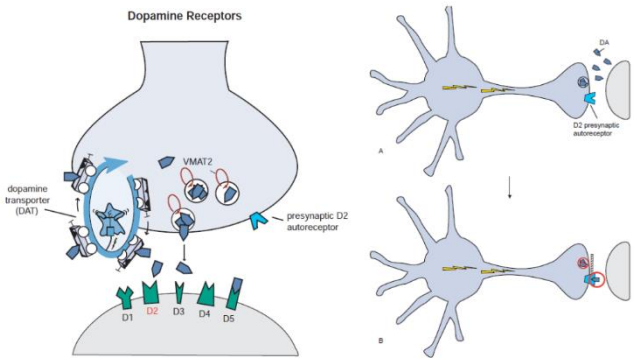
Skizofrenia adalah salah satu dari 10 penyebab utama disabilitas di seluruh dunia. Skizofrenia biasanya bersifat kronis dan kambuh karena remisi tidak sempurna dan dikaitkan dengan gangguan fungsi domain secara signifikan. Gejala positif skizofrenia sering disebut gejala psikotik, termasuk halusinasi dan perubahan persepsi, delusi, disorganisasi pikiran dan bicara, dan disorganisasi perilaku (termasuk katatonik). Gejala negatif skizofrenia termasuk hilangnya motivasi, afek datar, penarikan diri, avoliasi (hilangnya minat, tujuan, dorongan sosial), hilangnya ekspresi emosi, alogia (kuantitas dan spontanitas bicara berkurang), dan anhedonia (berkurangnya kemampuan untuk merasakan kenikmatan/ minat). Gejala kognitif dari skizofrenia termasuk defisit dalam memori, perhatian, penalaran, dan pemecahan masalah, kecepatan pemrosesan, sosial kognitif, dan kecerdasan (IQ). Secara bersama gangguan positif, negatif, dan kognitif memiliki dampak negatif pada pekerjaan/ atau funsgi interpersonal dan perawatan diri. (Ebert et al., 2019)

JHPP
JURNAL HASIL PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN
https://jurnalcendekia.id/index.php/jhpp/
Volume: 1 No: 3 Bulan: Juli Tahun: 2023 | Hal : 142-149



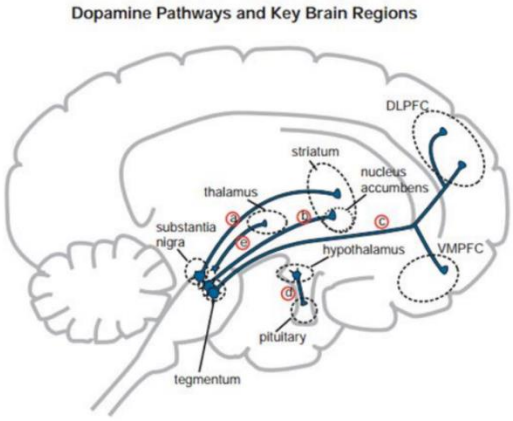
Gambar 2.1. Lokasi dari Domain Gejala Psikotik pada Skizofrenia

Gejala-gejala skizofrenia dihipotesiskan terlokalisasi pada bagian otak yang unik. Secara spesifik, gejala positif skizofrenia telah lama dihipotesiskan terlokalisasi pada malfungsi sirkuit mesolimbik, terutama pada nukleus akumbens. Nukleus akumbens disinyalir merupakan bagian sirkuit hadiah (reward), sehingga tidak mengherankan bahwa masalah reward dan motivasi pada skizofrenia yang bertumpang tindih dengan gejala negatif dan meningkatkan perilaku merokok, penyalahgunaan obat dan alkohol, terkait juga dengan area otak ini. Korteks prefrontal disinyalir menjadi kunci pada malfungsi sirkuit serebral yang bertanggung jawab dalam gejala skizofrenia, khususnya pada mesokortikal dan ventromedial prefrontal kortek dengan gejala negatif dan gejala afektif, korteks dorsolateral prefrontal dengan gejala kognitif, dan korteks orbitofrontal yang berhubungan dengan agresivitas dan gejala impulsif (Sadock et al., 2017). Hipotesis utama pada skizofrenia adalah neurotransmiter dopamin yang berada di akson terminal ataupun di akhir akson area somatodendrit. Kedua reseptor bekerja dengan umpan balik negatif, dimana jika dopamin berikatan dengan D2, maka pengeluaran dopamin akan dihambat. Lima jaras dopamin pada otak terdiri dari alur mesolimbik, mesokortikal, nigrostriatal, tuberoinfundibular, dan alur kelima yang terdiri dari banyak konektivitas yang menginervasi talamus (Sadock et al., 2017; Stahl et al., 2021).



Gambar 2.2. Reseptor Dopamin

JHPP
JURNAL HASIL PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN
https://jurnalcendekia.id/index.php/jhpp/
Volume: 1 No: 3 Bulan: Juli Tahun: 2023 | Hal : 142-149



Gambar 2.3. Lima Alur Dopamin pada Otak

Instrumen diagnostik skizofrenia di Indonesia menggunakan PPDGJ III (Maslim, 2013) dan beberapa institusi menegakkan diagnosis berdasaran DSM 5 (American Psychiatric Association, 2013).

Obat antipsikotik sebagai pengobatan utama untuk pasien dengan skizofrenia sering disebut sebagai *major tranquilizer* karena adanya efek samping sedasi berat atau neuroleptik karena sering memunculkan tanda-tanda gangguan neurologis (Kaar et al., 2020; Stahl et al., 2021). Antipsikotik digolongkan menjadi tipikal dan atipikal berdasarkan kekhususan kerja obat di reseptor dopamin di otak. Antagonis reseptor dopamin bekerja dengan menghambat reseptor dopamin D2 paska sinaps di jaras dopamin nigrostriatal, mesolimbokortikal, dan tuberoinfundibular, sedangkan antagonis serotonin dopamin tidak hanya menghambat reseptor dopamin tetapi juga menghambat reseptor serotonin (Stahl et al., 2021). Obat antipsikotik tipikal pada umumnya cukup efektif untuk mengendalikan gejala positif, sedangkan antipsikotik atipikal penggunaan terutama untuk gejala-gejala negative (Stahl et al., 2021).

Penggunaan Clozapine pada Pasien Skizofrenia

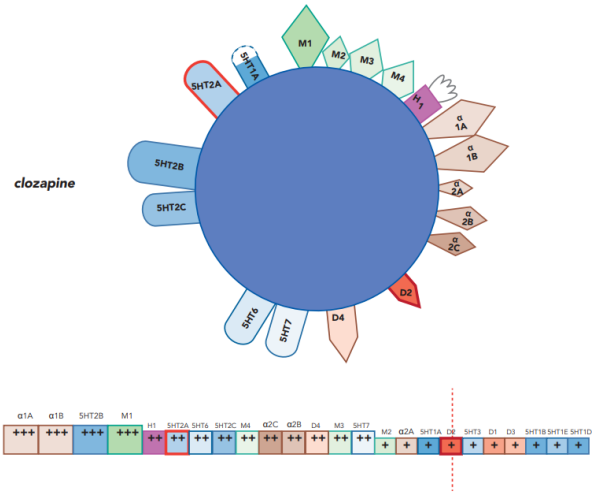
Sebagai antipsikotik generasi kedua, clozapine bekerja sebagai antagonis reseptor 5HT2A, parsial agonis terhadap reseptor 5HT1A, serta parsial agonis terhadap reseptor D2. Blokade pada reseptor D2 menyebabkan terjadinya penurunan pelepasan dopamin postsinaps sehingga gejala positif pada pasien skizofrenia dapat teratasi. Pada jalur mesokortikal, terjadi blokade pada 5HT2A, khususnya pada *neuron pyramidal glutaminergic*, sehingga neuron ini tidak bisa diaktifkan oleh pelepasan serotonin. Jika glutamat tidak dilepaskan oleh *neuron pyramidal glutaminergic* di batang otak, maka pelepasan GABA dihambat sehingga terjadilah pelepasan dopamin dari substantia nigra (prefrontal korteks) ke striatum dan terjadi perbaikan pada gejala negatif (Stahl et al., 2021).

Sifat clozapine sebagai parsial agonis terhadap reseptor D2 membuat ikatan yang terbentuk relatif rendah dan lebih longgar, mengakibatkan disosiasi dari reseptor D2 terjadi lebih cepat sehingga blokade hanya terbentuk sementara dan transmisi dopamin dapat normal kembali. Hal ini dapat menjelaskan rendahnya angka efek samping berupa *extra pyramidal symptom* (EPS) pada pemberian clozapine. Efek lemah pada reseptor D2 ini kemungkinan terkait dengan profil biologis clozapine yang menggabungkan afinitas D2 yang rendah dengan aktivitas pada sejumlah situs reseptor lainnya, termasuk pada situs serotonergik (misalnya 5HT2 dan 5HT1C), situs adrenergik, dan situs kolinergik (Sadock et al., 2019). Selain itu, afinitas clozapine dalam menghambat 5HT2A adalah sama atau lebih besar dibandingkan afinitas untuk menghambat reseptor D2, sehingga jumlah antagonisme terhadap reseptor D2 di striatum akan menurun pada dosis yang sama. Mekanisme ini

JHPP
JURNAL HASIL PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN
https://jurnalcendekia.id/index.php/jhpp/
Volume: 1 No: 3 Bulan: Juli Tahun: 2023 | Hal : 142-149

membuat "jendela terapi" antara dosis yang memberi efek antipsikotik dan dosis yang menyebabkan EPS atau meningkatkan kadar prolaktin melebar (Stahl et al., 2021; Sadock et al., 2019).

Reseptor 5HT1A merupakan satu-satunya reseptor 5HT yang terletak pada ujung somatodendritik neuron serotonin. Ketika 5HT terdeteksi di somatodendritik presinaptik pada dendrit dan di badan sel neuron, fungsi autoreseptor akan teraktivasi dan menyebabkan perlambatan aliran impuls neuronal melalui neuron serotonin dan mengurangi pelepasan serotonin dari terminal akson. *Downregulation* dan desensitisasi autoreseptor somatodendritik 5HT1A presinaptik ini diketahui akan berespon sebagai antidepresan dengan menghambat *reuptake* serotonin (Sadock et al., 2017). Beberapa afinitas lainnya juga telah diidentifikasi untuk clozapine, dimana sebagian besar ditemukan lebih kuat dibandingkan ikatannya terhadap reseptor D2. (Stahl et al., 2021)



Gambar 2.4. Profil Afinitas Clozapine

Selain dari rendahnya efek samping EPS dan hiperprolaktinemia pada clozapine dibandingkan dengan antipsikotik golongan tipikal, banyak keunggulan juga telah dipaparkan melalui berbagai teori maupun penelitian-penelitian yang telah dilakukan. Efektivitas clozapine dalam menangani psikosis ketika obat-obatan lainnya gagal telah diakui secara luas dan menjadikannya *gold standard* dalam penanganan *treatment resistant schizophrenia* (TRS) (Stahl et al., 2021). Efektivitasnya dalam penanganan TRS telah dibandingkan dengan penggunaan antipsikotik atipikal secara polifarmasi, yang merupakan strategi yang tidak direkomendasikan namun sering digunakan pada populasi. Pasien dengan skizofrenia yang terus menunjukkan gejala psikotik yang mengganggu tidak boleh dianggap refrakter terhadap pengobatan kecuali telah menjalani uji coba yang memadai dengan clozapine selama minimal 3 bulan dengan menggunakan dosis yang optimal (Sadock et al., 2017). Salah satu variabel penting dalam memaksimalkan respon clozapine pada kondisi TRS adalah meminimalkan waktu inisiasi setelah pasien memenuhi kriteria klinis untuk resistensi pengobatan. Data menunjukkan bahwa mereka yang merespon baik terhadap pengobatan clozapine biasanya memiliki durasi sakit yang lebih pendek dan jumlah uji antipsikotik sebelum clozapine yang lebih sedikit, sehingga keterlambatan dalam memulai clozapine menjadi kontributor independen terhadap kemungkinan respon yang akan muncul (Stahl et al., 2020).

Clozapine juga menjadi satu-satunya antipsikotik yang telah terbukti mengurangi risiko bunuh diri pada pasien skizofrenia dan mungkin memiliki efektivitas yang baik dalam menangani agresi dan

JHPP
JURNAL HASIL PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN
https://jurnalcendekia.id/index.php/jhpp/
Volume: 1 No: 3 Bulan: Juli Tahun: 2023 | Hal : 142-149

kekerasan pada pasien psikotik (Stahl et al., 2021). Pada suatu uji coba yang menguji efikasi komparatif clozapine dibandingkan olanzapine pada populasi skizofrenia yang tidak resisten terhadap pengobatan, terlihat bahwa dampak superior clozapine pada bunuh diri tidak tergantung pada pengurangan gejala psikotik karena clozapine dan olanzapine memiliki peningkatan yang sebanding dalam skor PANSS, namun clozapine secara independen dikaitkan dengan penurunan 66-80% angka kematian akibat bunuh diri atau penyebab tidak alami lainnya, dan penurunan 36% tingkat menyakiti diri sendiri dibandingkan dengan antipsikotik non-clozapine (Stahl et al., 2020). Penelitian menunjukkan bahwa clozapine mungkin bermanfaat bagi pasien refrakter yang menunjukkan perilaku bermusuhan dan agresif (Sadock et al., 2017). Pada pasien skizofrenia yang terus melakukan kekerasan impulsif meskipun telah menggunakan antipsikotik non-clozapine secara maksimal, pemberian clozapine perlu dipertimbangkan karena sifat anti-agresifnya pada individu tidak tergantung pada dampaknya terhadap gejala psikotik (Stahl et al., 2020).

Clozapine secara unik efektif pada pasien skizofrenia dengan polidipsia psikogenik, suatu kondisi peningkatan asupan air yang bukan disebabkan karena rasa haus yang berlebihan melainkan dimotivasi oleh delusi atau ketidaknyamanan psikis yang berkurang dengan minum air. Pasien polidipsia psikogenik akan memiliki osmolalitas urin yang rendah disertai dengan hiponatremia berat dan osmolalitas serum rendah selama kondisi berlangsung. Serangkaian kasus polidipsia yang memenuhi kriteria dari tahun 1996 melaporkan bahwa semuanya berhasil dipulangkan dengan clozapine dan tidak ada kekambuhan perilaku polidipsia selama 17 bulan tindak lanjut rawat jalan. Selama pengobatan dengan clozapine dengan dosis 300 mg/hari, rata-rata osmolalitas plasma menjadi normal. Dengan titrasi clozapine yang berkelanjutan, osmolalitas urin juga menjadi normal (Ebert et al., 2019).

Keunggulan lainnya adalah laporan klinis yang sebagian besar menunjukkan bahwa clozapine dapat menekan gerakan abnormal pada *tardive dyskinesia*. Interpretasi ini didukung oleh laporan kembalinya gerakan diskinetik tardif setelah pemberian terapi clozapine pada pasien. Penelitian masih perlu terus dilanjutkan untuk melihat apakah efek positif pada *tardive dyskinesia* dihasilkan dari efek supresi langsung clozapine pada sistem pemancar tertentu atau akibat penyisihan reseptor D2 striatal oleh clozapine yang memungkinkan remisi spontan *tardive dyskinesia* (Sadock et al., 2017).

Terlepas dari banyaknya keunggulan clozapine, ada banyak efek samping yang seringkali muncul dalam penggunaannya. Clozapine diketahui meningkatkan risiko kejang terutama pada dosis tinggi di atas 600 mg sehari, meningkatkan risiko miokarditis, dan dikaitkan dengan tingkat kenaikan berat badan serta mungkin risiko kardiometabolik terbesar di antara obat antipsikotik lainnya. Clozapine juga dapat menyebabkan air liur berlebihan atau sialorrhea, yang dapat dikurangi dengan pengobatan pro-kolinergik atau bahkan memerlukan suntikan toksin botulinum lokal untuk kasus yang parah. Selain itu pasien juga sering mengeluhkan rasa mengantuk, pusing, sinkop, mual dan muntah, kelelahan, berbagai gejala intestinal dimana yang paling sering adalah sembelit, efek antikolinergik, dan kelemahan otot subjektif. Takikardia, hipotensi, dan perubahan EKG juga tidak jarang ditemukan pada pasien yang mengonsumsi clozapine. Leukopenia, granulositopenia, agranulositosis, dan demam terjadi pada sekitar 1% pasien. Salah satu komplikasi yang mengancam jiwa dan terkadang fatal adalah neutropenia, yang menyebabkan perlunya pemantauan ketat terhadap jumlah darah pasien selama perawatan (Stahl et al., 2021; Sadock et al., 2019).

Selama 6 bulan pertama pengobatan, pemantauan jumlah leukosit mingguan diindikasikan untuk evaluasi perkembangan agranulositosis pada pasien. Jika jumlah WBC tetap normal, frekuensi pengujian dapat dikurangi menjadi setiap 2 minggu. Clozapine harus dihentikan jika jumlah WBC di bawah 3.000 sel/mm3 atau jumlah granulosit berada di bawah 1.500/mm3. Pasien dengan riwayat agranulositosis sebelumnya, jumlah sel darah putih (WBC) di bawah 3.500 sel/mm3, gangguan

sumsum tulang sebelumnya, atau penggunaan obat lain yang diketahui dapat menekan sumsum tulang seperti carbamazepine tidak boleh terpapar kembali dengan obat tersebut. Pasien yang menunjukkan gejala nyeri dada, sesak napas, demam, atau takipnea harus segera dievaluasi untuk melihat risiko miokarditis atau kardiomiopati, efek merugikan yang jarang terjadi namun serius dan seringkali berakhir dengan kematian. Apabila terjadi, pemeriksaan serial creatine phosphokinase dengan fraksi pita miokard (CPK-MB), kadar troponin, dan EKG direkomendasikan disertai dengan penghentian segera clozapine (Stahl et al., 2021; Sadock et al., 2019).

Oleh karena risiko efek samping yang paling banyak dan berbahaya di antara antipsikotik lainnya, clozapine tidak dipakai sebagai pengobatan lini pertama. Hal ini yang mungkin menyebabkan rendahnya penggunaan clozapine dalam praktik klinis sehari-hari, bahkan mungkin terlalu rendah meski keunggulannya sangat banyak dibandingkan obat-obatan lain. Rumitnya pemantauan ketat yang wajib dikerjakan dengan pemberian clozapine juga menambah kesulitan dalam pertimbangan memilih clozapine sebagai terapi pada pasien.

KESIMPULAN

Skizofrenia menjadi satu dari sepuluh penyebab utama disabilitas di seluruh dunia dengan jumlah penderita diperkirakan sekitar 24 juta atau sebesar 0,32% dari populasi dunia. Hampir setiap pasien dengan skizofrenia mendapatkan manfaat dari terapi farmakologi. Clozapine sebagai salah satu antipsikotik atipikal memiliki berbagai manfaat dalam pengobatan skizofrenia termasuk dalam penanganan *treatment-resistant schizophrenia*, efektif pada pasien skizofrenia yang memiliki polidipsia psikogenik, menurunkan tingkat agresivitas dan bunuh diri pada pasien skizofrenia, serta memiliki dampak baik pada kondisi *tardive dyskinesia*. Meski begitu banyaknya efek samping yang mungkin muncul dan beberapa di antararnya berpotensi fatal. Pada beberapa kasus dengan kecurigaan kelainan darah, pasien perlu mendapat pemantauan rutin mingguan selama 6 bulan pertama pengobatan untuk evaluasi adanya perkembangan ke arah agranulositosis. Banyaknya efek samping ini membuat clozapine tidak dipertimbangkan sebagai lini pertama pengobatan dan baru diberikan jika pengobatan antipsikotik lainnya gagal memberikan hasil.

REFERENSI

American Psychiatric Association (2013) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Arlington.

Darsana IW and Suariyani NLP (2020) "Trend Karakteristik Demografi Pasien Skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Provinsi Bali (2013-2018)," *Archive Of Community Health*, vol. 7, no. 1, pp. 41-51.

Ebert MH, Leckman JF, and Petrakis IL (2019) *Lange Current Diagnosis & Treatment: Psychiatry*. 3rd edn. New York: McGraw-Hill Education LLC.

Iqbal E, Govind R, Romero A, Dzahini O, *et al*. (2020) "The side effect profile of Clozapine in real world data of three large mental health hospitals," *Plos One*, vol. 15, no. 12, pp. 1-20.

Indrayani YA and Wahyudi T (2015) *Situasi Kesehatan Jiwa di Indonesia*. Edited by W. Widiantini and H. Habibi. Jakarta Selatan, DKI Jakarta: Pusat Data dan Informasi Kementrian Kesehatan RI.

Kaar SJ, Natesan S, McCutcheon R, Howes OD, (2020) "Antipsychotics: Mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches based on pathophysiology," *Neuropharmacology*. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107704

Maslim, R., 2013. *Diagnosis Gangguan Jiwa Rujukan Ringkas dari PPDGJ III dan DSM-5*. Jakarta: Bagian Ilmu Kedokteran Jiwa FK-Unika Atmajaya.

Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P (2017) *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 10th edn. Philadelphia etc.: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins.

Sadock BJ, Sussman N, Sadock VA (2019) *Kaplan & Sadock's Pocket Handbook of Psychiatric Drug Treatment*. 7th edn. Philadelphia etc.: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins.

Stahl SM, Meyer JM (2020) *Stahl's Handbooks: The Clozapine Handbook*. United Kingdom: Cambridge University Press.

Stahl SM, Grady MM, Muntner N (2021) *Stahl's Essential Psycopharmacology Neurosciencetific and Practical Application* (fifth ed). United Kingdom: Cambridge University Press.

World Health Organization 2022, *Schizophrenia*. World Health Organization, viewed 23 July 2023.