



KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA

NOMOR HK.01.07/MENKES/970/2025

TENTANG

PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KLINIS  
TATA LAKSANA SKIZOFRENIA

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA,

Menimbang : a. bahwa dalam rangka tata laksana penyakit atau kondisi klinis yang spesifik dan didasarkan pada bukti ilmiah (*scientific evidence*), diperlukan standar pelayanan dalam bentuk pedoman nasional pelayanan klinis;  
b. bahwa untuk memberikan acuan bagi fasilitas pelayanan kesehatan dalam menyusun standar prosedur operasional, perlu menetapkan pedoman nasional pelayanan klinis;  
c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Keputusan Menteri Kesehatan tentang Pedoman Nasional Pelayanan Klinis Tata Laksana Skizofrenia;

Mengingat : 1. Undang-Undang Nomor 17 Tahun 2023 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2023 Nomor 105, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 6887);

2. Peraturan Pemerintah Nomor 28 Tahun 2024 tentang Peraturan Pelaksanaan Undang-Undang Nomor 17 Tahun 2023 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2024 Nomor 135, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 6952);
3. Peraturan Presiden Nomor 161 Tahun 2024 tentang Kementerian Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2024 Nomor 357);
4. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 24 Tahun 2022 tentang Rekam Medis (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2022 Nomor 829);
5. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 21 Tahun 2024 tentang Organisasi dan Tata Kerja Kementerian Kesehatan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2024 Nomor 1048);
6. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor HK.02.02/MENKES/73/2015 tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Jiwa;
7. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor HK.01.07/Menkes/1186/2022 tentang Panduan Praktik Klinis Bagi Dokter di Fasilitas Pelayanan Kesehatan Tingkat Pertama sebagaimana telah diubah dengan Keputusan Menteri Kesehatan Nomor HK.01.07/MENKES/1936/2022 tentang Perubahan atas Keputusan Menteri Kesehatan Nomor HK.01.07/Menkes/1186/2022 tentang Panduan Praktik Klinis Bagi Dokter di Fasilitas Pelayanan Kesehatan Tingkat Pertama;

MEMUTUSKAN:

- Menetapkan : KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN TENTANG PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KLINIS TATA LAKSANA SKIZOFRENIA.
- KESATU : Menetapkan Pedoman Nasional Pelayanan Klinis Tata Laksana Skizofrenia yang selanjutnya disebut PNPK Skizofrenia sebagaimana tercantum dalam Lampiran yang

merupakan bagian tidak terpisahkan dari Keputusan Menteri ini.

- KEDUA : PNPK Skizofrenia sebagaimana dimaksud dalam Diktum KESATU merupakan pedoman bagi tenaga medis dan tenaga kesehatan.
- KETIGA : PNPK Skizofrenia sebagaimana dimaksud dalam Diktum KESATU harus dijadikan acuan dalam penyusunan standar prosedur operasional di setiap fasilitas pelayanan kesehatan.
- KEEMPAT : Kepatuhan terhadap PNPK Skizofrenia sebagaimana dimaksud dalam Diktum KESATU bertujuan untuk memberikan pelayanan kesehatan dengan upaya terbaik.
- KELIMA : Penyesuaian terhadap pelaksanaan PNPK Skizofrenia dapat dilakukan oleh dokter hanya berdasarkan keadaan tertentu yang memaksa untuk kepentingan penderita dan dicatat dalam rekam medis.
- KEENAM : Menteri Kesehatan, gubernur, dan bupati/wali kota melakukan pembinaan dan pengawasan terhadap pelaksanaan PNPK Skizofrenia dan dapat melibatkan organisasi profesi.
- KETUJUH : Keputusan Menteri ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Jakarta  
pada tanggal 10 Oktober 2025

MENTERI KESEHATAN  
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

BUDI G. SADIKIN

Salinan sesuai dengan aslinya

Kepala Biro Hukum

Sekretariat Jenderal Kementerian Kesehatan,



Indah Febrianti, S.H., M.H.  
NIP 197802122003122003

LAMPIRAN  
KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN  
REPUBLIK INDONESIA  
NOMOR HK.01.07/MENKES/970/2025  
TENTANG  
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN  
KLINIS TATA LAKSANA SKIZOFRENIA

PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KLINIS TATA LAKSANA SKIZOFRENIA

BAB I  
PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Skizofrenia merupakan gangguan jiwa kronis dengan gejala yang cenderung menetap dan sering kambuh, sehingga dapat menurunkan kualitas hidup penderitanya. Menurut Global Burden Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborator (2018), karena sering muncul pada usia produktif, gangguan ini termasuk salah satu dari 20 penyebab utama disabilitas di dunia. Beban ekonomi yang ditimbulkan sangat tinggi, dengan sepertiganya berasal dari hilangnya produktivitas akibat tidak bekerja, dan sisanya dari biaya pengobatan langsung.

Angka prevalensi skizofrenia bervariasi namun hampir sama di berbagai negara yaitu antara 0.5-1% populasi, estimasi 24 juta orang di dunia. Di Indonesia, gangguan jiwa berat skizofrenia diperkirakan 2,6 juta orang. Survei Kesehatan Indonesia (SKI) tahun 2023 menunjukkan prevalensi rumah tangga yang memiliki anggota rumah tangga (ART) psikosis/skizofrenia di Indonesia sebanyak 3 per 1.000 rumah tangga.

Skizofrenia bersifat heterogen dalam hal presentasi klinis, perjalanan, dan prognosisnya. Ada beberapa pasien yang gangguannya bersifat episodik, dengan periode pemulihan antar-episode yang lama. Namun ada pasien lain yang gejalanya hilang kambuh, dengan beberapa episode terjadi setiap tahun. Ada pula pasien yang memiliki gejala kompleks yang tidak pernah mereda dan selalu ada selama perjalanan penyakit dan tidak pernah bebas gejala. Ada pasien dengan tampilan gangguan yang kronis

dan progresif. Heterogenitas dalam presentasi ini juga mempengaruhi perjalanan, pemulihan, dan luaran gangguan.

Orang dengan skizofrenia memiliki prevalensi penyakit fisik yang lebih tinggi dan umurnya lebih pendek jika dibandingkan dengan populasi umum. Rasio mortalitas standar dua sampai empat kali lipat dibanding populasi umum. Rata-rata, mereka meninggal 10 sampai 25 tahun lebih awal dari populasi umum. Komorbiditas dengan gangguan psikiatri lainnya cukup tinggi, dimana tingkat prevalensi 50% untuk depresi pada skizofrenia, 47% untuk penyalahgunaan zat, 29% untuk gangguan stres pasca-trauma (GSPT), 23% untuk gangguan obsesif kompulsif (GOK), dan 15% untuk gangguan panik.

Tantangan berikutnya adalah waktu yang dibutuhkan dari munculnya gejala pertama kali hingga mendapatkan penanganan medis pertama kali atau *Duration of Untreated Psychosis* (DUP) adalah 84 minggu atau 21 bulan. Pemanjangan DUP ini berpengaruh kepada prognosis penyakit yang lebih buruk.

Masalah lainnya adalah sebagian besar orang dengan skizofrenia di seluruh dunia tidak menerima perawatan kesehatan mental. Sekitar 50% orang di rumah sakit jiwa memiliki diagnosis skizofrenia. Namun hanya 31,3% orang dengan psikosis yang menerima perawatan kesehatan jiwa spesialistik. Organisasi kesehatan dunia (WHO, 2022) melaporkan terdapat bukti yang jelas bahwa rumah sakit tidak efektif dalam memberikan perawatan yang dibutuhkan oleh orang dengan gangguan jiwa (ODGJ) dan pelanggaran hak asasi manusia terjadi orang dengan skizofrenia (ODS).

Hasil SKI tahun 2023 juga menyebutkan sebanyak 62,9% pengidap skizofrenia/psikosis di Indonesia telah berobat. Namun masih ada yang minum obat secara tidak rutin sebesar 10,6% dalam 1 bulan terakhir. Sebanyak 25,4% penderita yang tidak rutin minum obat beralasan merasa sudah sehat, serta 27,5% penderita merasa bosan/malas/sering lupa. Terdapat masalah lain dimana pengidap skizofrenia/psikosis dipasung oleh keluarganya. Proporsi rumah tangga yang memiliki ART pengidap skizofrenia/psikosis yang pernah dipasung sebesar 6,6%.

Oleh karena itu, penyusunan Pedoman Nasional Pelayanan Klinis (PNPK) Tata Laksana Skizofrenia dilakukan sebagai salah satu upaya untuk memberikan pedoman praktis perihal diagnosis, penilaian, serta penatalaksanaan yang efektif pada gangguan skizofrenia. Dengan demikian, diharapkan dapat dilakukan usaha-usaha untuk mencegah

meningkatnya prevalensi dan menurunkan angka rehospitalisasi, morbiditas dan mortalitas dengan tata laksana yang paripurna.

B. Permasalahan

1. Makin besarnya angka kejadian dan jumlah penderita gangguan skizofrenia namun hanya sedikit yang mendapatkan perawatan spesialistik yang efektif, mengakibatkan tingginya morbiditas dan mortalitas pada orang dengan gangguan skizofrenia.
2. Banyaknya masalah pada gangguan skizofrenia di Indonesia, baik dari penemuan kasus maupun terapi, jenis, dan kesinambungannya
3. Beragamnya tenaga kesehatan yang menangani gangguan skizofrenia, baik di tingkat layanan maupun dalam hal keilmuan, yang menimbulkan variasi layanan.
4. Beragamnya fasilitas pelayanan kesehatan, sumber daya manusia, dan alat/sistem di setiap fasilitas pelayanan kesehatan, sehingga diperlukan standar profesional untuk mengoptimalkan peran setiap institusi dalam penanganan gangguan skizofrenia dalam tingkat nasional.
5. Pergeseran paradigma manajemen pasien skizofrenia saat ini yang berorientasi pada pemulihan untuk yaitu mengoptimalkan fungsi keseharian dan integrasi sosial, sehingga pasien memerlukan strategi layanan yang berkesinambungan seperti berobat dan kontrol rutin, pemantauan efektivitas obat dan efek samping, psikoterapi dan rehabilitasi psikososial.

C. Tujuan

1. Tujuan Umum

Tersedianya pedoman yang dapat dipergunakan oleh tenaga medis dan tenaga kesehatan dalam tata laksana skizofrenia di fasilitas pelayanan kesehatan

2. Tujuan Khusus

- a. Meningkatkan pengetahuan tenaga medis dan tenaga kesehatan mengenai penanganan gangguan skizofrenia;
- b. Membuat pernyataan secara sistematis berdasarkan bukti ilmiah (*scientific evidence based*) untuk membantu tenaga medis dan tenaga kesehatan tentang pencegahan dan tata laksana gangguan skizofrenia sesuai dengan standar global; dan

- c. Memberikan rekomendasi berbasis bukti bagi fasilitas pelayanan kesehatan tingkat pertama dan fasilitas pelayanan kesehatan tingkat lanjut pada sistem rujukan nasional serta penentu kebijakan untuk penyusunan protokol setempat.

D. Sasaran

- 1. Tenaga medis dan tenaga kesehatan di bidang penanganan gangguan skizofrenia di Indonesia.
- 2. Direktur/kepala fasilitas pelayanan kesehatan sebagai penanggung jawab penanganan gangguan skizofrenia di fasilitas pelayanan kesehatan masing-masing.
- 3. Semua pihak yang bekerja sama meningkatkan pelayanan gangguan skizofrenia di Indonesia.

## BAB II

### METODOLOGI

#### A. Pertanyaan Klinis Utama

Bagaimana diagnosis dan tata laksana terbaik skizofrenia berdasarkan bukti ilmiah?

#### B. Kajian Telaah Kritis Pustaka

Metode yang dipakai untuk pembuatan panduan ini melalui proses *adapte*. Pertimbangan melakukan proses *adapte* karena pembuatan panduan nasional membutuhkan sumber daya yang banyak dan besar. Fase pertama proses *adapte* yaitu fase pengaturan, meliputi persiapan untuk proses adaptasi. Fase kedua dari proses *adapte* yaitu fase adaptasi, meliputi identifikasi pertanyaan kesehatan tertentu, mencari dan mengambil panduan, menilai kualitas pedoman, praktik terbaru, konten, konsistensi, dan penerapan; pengambilan keputusan seputar adaptasi; dan menyiapkan draft panduan versi adaptasi. Rekomendasi dari masing-masing pedoman diekstraksi dan dibagi berdasarkan konten dan ditinjau oleh masing-masing kelompok kerja.

Setelah proses *adapte*, kelompok kerja memilih pedoman dan rekomendasi untuk membuat panduan versi adaptasi. Setiap kelompok kerja dengan cermat memeriksa setiap rekomendasi, bukti dari mana rekomendasi berasal, dan penerimaan dan penerapan rekomendasi untuk konteks Indonesia. Setelah meninjau rekomendasi dari panduan, kelompok kerja memutuskan rekomendasi mana yang akan diterima dan mana yang harus ditolak serta rekomendasi mana yang diterima tetapi perlu dimodifikasi.

Panduan ini mengadaptasi 6 panduan berikut yaitu: 2021 *Practice guideline for the treatment with schizophrenia* oleh *The American Psychiatric Association*, 2021 *Guidance for Prescribing Guidance for the Treatment of Schizophrenia Adult* oleh *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) UK*, 2020 *EPA Guidance on treatment of negative symptoms in schizophrenia* oleh *European Psychiatry Association*, 2016 *Practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders* oleh *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZC)*, 2016 *Practice guidelines psychiatric evaluation of adults schizophrenia* oleh *The American Psychiatric Association*, 2015 *Guidelines*

*for Biological Treatment of Schizophrenia oleh World Federation of Society of Biological Psychiatry.*

C. Peringkat bukti (*Level of Evidence*)

Peringkat bukti yang digunakan berdasarkan atas *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence*, seperti pada tabel 1.

Tabel 1. Peringkat Bukti Studi Berdasarkan *Oxford Center for Evidence Based Medicine 2011 Levels of Evidence*

	<b>Level I</b>	<b>Level II</b>	<b>Level III</b>	<b>Level IV</b>	<b>Level V</b>
Diagnosis	Telaah sistematis studi potong lintang dengan acuan baku dan ketersamaran yang konsisten	Studi potong lintang tunggal dengan acuan baku dan ketersamaran yang konsisten	Studi non-konsekuatif atau studi tanpa acuan baku yang yang konsisten	Studi kasus-kontrol atau acuan baku yang kurang baik atau non-independen	Penalaran atas dasar mekanisme penyakit ( <i>mechanism-based reasoning</i> )
Terapi (manfaat)	Telaah sistematis studi acak, telaah sistematis studi <i>nested case-control</i> , n-of-1 trial menggunakan pasien yang bersangkutan, atau studi observasional dengan efek dramatis	Studi randomisasi tunggal atau studi observasional dengan efek yang luar biasa dramatis	Studi kohort terkontrol tanpa randomisasi (surveilans pasca pemasaran) dengan syarat jumlah subjek cukup besar untuk memastikan tidak adanya suatu efek buruk (untuk efek buruk jangka panjang, durasi follow-up harus cukup lama)	Seri kasus, studi kasus-kontrol, atau studi dengan kontrol masa lampau ( <i>historical control</i> )	Penalaran atas dasar mekanisme penyakit ( <i>mechanism-based reasoning</i> )
Terapi (efek samping)	Telaah sistematis studi acak atau studi n-of-1	Studi acak atau studi observasional dengan efek yang luar biasa dramatis	Studi kohort atau kelompok kontrol studi acak	Seri kasus atau studi kasus kontrol, atau studi kohort prognostik bermutu rendah	Tidak aplikabel
Prognosis	Telaah sistematis studi kohort insepsi ( <i>inception cohort</i> )	Studi kohort insepsi	Studi kohort atau kelompok kontrol studi acak	Seri kasus atau studi kasus kontrol, atau studi kohort prognostik bermutu rendah	Tidak aplikabel

Catatan:

- \*) Peringkat dapat diturunkan atas dasar kualitas studi, presisi yang buruk, inkonsistensi antar studi, atau karena *effect size* sangat kecil. Peringkat dapat dinaikkan apabila *effect size* sangat besar.
- \*\*) Telaah sistematis umumnya selalu lebih baik dibandingkan studi tunggal

#### D. Derajat Rekomendasi

Derajat rekomendasi yang digunakan sesuai dengan peringkat bukti berdasarkan tingkat kesahihan suatu studi , seperti pada tabel 2.

Tabel 2. Derajat Rekomendasi Berdasarkan Tingkat Kesahihan Suatu Studi.

<b>Derajat</b>	<b>Rekomendasi</b>
A	Paling tidak satu meta-analisis, telaah sistematis atau uji acak terkontrol dengan level 1++ dan dapat secara langsung diaplikasikan pada populasi target, atau bukti ilmiah berasal dari beberapa penelitian dengan level 1+ yang menunjukkan adanya hasil yang konsistensi dan dapat secara langsung diaplikasikan pada populasi target
B	Bukti ilmiah berasal dari beberapa penelitian dengan level 2++ yang menunjukkan adanya hasil konsistensi, dan dapat secara langsung diaplikasikan pada populasi target, atau ekstrapolasi bukti ilmiah penelitian level 1++ atau 1+
C	Bukti ilmiah berasal dari beberapa penelitian dengan level 2+ yang menunjukkan adanya hasil konsisten, dan dapat secara langsung diaplikasikan pada populasi target, atau ekstrapolasi bukti ilmiah penelitian level 2++
D	Bukti ilmiah level 3 atau 4 atau ekstrapolasi bukti ilmiah penelitian level 2+
<i>Good Practice Point</i>	Praktik terbaik yang direkomendasikan berdasarkan pengalaman klinis kelompok pengembangan panduan

## BAB III

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### A. Definisi

Skizofrenia adalah gangguan jiwa berat yang ditandai dengan hendaya dalam penilaian realita. Tanda dan gejalanya yaitu gangguan:

- a. proses pikir;
- b. isi pikir;
- c. persepsi;
- d. emosi;
- e. perilaku;
- f. motivasi; dan
- g. kognitif, antara lain gangguan atensi, menurunnya kemampuan untuk menyelesaikan masalah, gangguan memori termasuk memori kerja, spasial dan verbal, serta fungsi eksekutif.

Faktor risiko skizofrenia diantaranya riwayat gangguan skizofrenia dalam keluarga, riwayat komplikasi obstetri seperti preeklampsia dan prematur ekstrim, riwayat keterpaparan infeksi atau respon inflamasi prenatal seperti herpes simpleks dan toksoplasma, riwayat infeksi sistem saraf pusat di masa kanak-kanak.

Faktor determinan psikososial dikenali sebagai kombinasi dari pengabaian orang tua, konflik dan paparan terhadap kekerasan, peristiwa kehidupan yang penuh tekanan, emigrasi dan akulturas, interaksi interpersonal yang negatif, kurangnya dukungan dan modal sosial, diskriminasi pendidikan dan pekerjaan, penyalahgunaan ganja/kanabis, dan status migran atau pencari suaka, kondisi sosial ekonomi yang buruk, urbanitas, lingkungan dan perumahan miskin, dan faktor demografi (usia, jenis kelamin, status minoritas).

Prognosis ditentukan oleh sejumlah faktor yang dikaitkan dengan perjalanan penyakit. Prognosis yang baik ditandai dengan onset penyakit yang akut, menunjukkan ciri-ciri afektif yang menonjol, menunjukkan fungsi pramorbid yang baik, menikah, mengalami peristiwa pencetus, kebingungan, dan memiliki riwayat penyakit manik-depresif dalam keluarga. Prognosis yang buruk ditandai dengan timbulnya gejala yang tidak jelas, menunjukkan kepribadian pramorbid yang asosial, menarik diri, belum pernah menikah, dan memiliki riwayat skizofrenia dalam keluarga.

Penemuan dan pengobatan kasus lebih dini juga berhubungan dengan prognosis. *Duration of untreated psychosis* (DUP) didefinisikan sebagai interval waktu antara timbulnya gejala psikotik pertama dan kunjungan pertama ke rumah sakit atau tenaga medis. Tidak ada konsensus mengenai batas waktu DUP. Sebuah studi menemukan bahwa titik batas optimal untuk DUP adalah minggu ke-23, setelah itu prognosis yang buruk lebih mungkin terjadi. Penelitian lain menunjukkan bahwa prognosis akan lebih baik hanya ketika DUP kurang dari 6 bulan. Pasien dengan psikosis yang tidak diobati selama lebih dari 6 bulan menunjukkan hasil negatif yang lebih besar, termasuk gejala negatif yang lebih parah, dan memburuknya fungsi kognitif dan sosial dibandingkan pasien yang menerima pengobatan dalam waktu 6 bulan sejak timbulnya gejala. Organisasi Kesehatan Dunia merekomendasikan bahwa pengobatan untuk psikosis dimulai dalam waktu 3 bulan setelah timbulnya gejala.

#### B. Diagnosis

Diagnosis skizofrenia cukup menantang, karena tidak ada tes khusus yang secara definitif menentukan apakah gejala-gejala disebutkan di atas adalah gangguan skizofrenia. Tantangan lain, beberapa pasien mungkin mencoba menyembunyikan gejalanya, sehingga perlu informasi dari keluarga atau orang terdekat tentang kondisi pasien ke tenaga medis dan tenaga kesehatan. Pengambilan riwayat medis menyeluruh adalah langkah pertama dalam menegakkan diagnosis skizofrenia. Termasuk pertanyaan tentang deskripsi gejala yang mengarah pada dugaan skizofrenia, serta riwayat perjalanan gejala pasien.

##### 1. Pemeriksaan Psikiatri

Pemeriksaan orang dengan dugaan skizofrenia terdiri dari pemeriksaan riwayat penyakit, fisik, status mental dan lanjutan atas indikasi. Asesmen biopsikososial penting untuk diagnosis skizofrenia. Tabel 3 merangkum pemeriksaan tersebut.

Tabel 3. Pemeriksaan Psikiatri Awal

Aspek yang dianjurkan untuk evaluasi awal kondisi psikiatri	
1)	Riwayat penyakit sekarang
a)	Alasan pasien datang untuk evaluasi, termasuk keluhan pasien saat ini, perilaku, dan faktor yang dapat memicu keluhan pasien
b)	Diagnosis psikiatri saat ini dan tinjauan aspek psikiatri lainnya

<b>Aspek yang dianjurkan untuk evaluasi awal kondisi psikiatri</b>	
2)	Riwayat penyakit psikiatri
a)	Riwayat rawat inap di rumah sakit dan datang ke unit gawat darurat di rumah sakit terkait keluhan psikiatri, termasuk apabila terdapat gangguan psikiatri karena penyalahgunaan zat
b)	Terapi untuk penyakit psikiatri (tipe, durasi waktu, dosis, dan tempat terapi)
c)	Respon terapi dan kepatuhan pasien terhadap terapi untuk penyakit psikiatri. Terapi yang dimaksud antara lain adalah terapi psikososial, terapi farmakologi, dan intervensi lainnya seperti terapi elektrokonvulsif atau stimulasi magnetik transkranial ( <i>transcranial magnetic stimulation</i> ).
d)	Riwayat diagnosis dan keluhan psikiatri, seperti:
(1)	Halusinasi (termasuk halusinasi perintah atau komentar), delusi, dan gejala negatif
(2)	Pemikiran dan perilaku agresif (misalnya seperti melukai orang lain, kekerasan di tempat kerja atau di rumah perilaku agresif yang mengancam secara fisik maupun seksual)
(3)	Ide bunuh diri, rencana untuk bunuh diri, dan usaha untuk bunuh diri. Termasuk rincian upaya bunuh diri seperti akses, metode, kerusakan, potensi, kematian, niat bunuh diri), serta upaya bunuh diri yang batal atau tidak jadi.
(4)	Perilaku menyakiti diri sendiri secara disengaja tanpa adanya keinginan untuk bunuh diri
(5)	Impulsivitas
3)	Riwayat penggunaan zat
a)	Penggunaan tembakau, alkohol, atau zat lainnya (seperti rokok elektrik, marijuana/ganja, kokain, heroin, zat halusinogen). Serta penggunaan obat-obatan yang tidak sesuai indikasi dan dosis penggunaan yang seharusnya
b)	Penggunaan zat yang baru atau perubahan dalam konsumsi alkohol atau zat psikoaktif lainnya
4)	Riwayat medis
a)	Riwayat medis perlu digali, tidak hanya tentang pengobatan rutin di fasilitas pelayanan kesehatan, namun juga pengobatan yang menjadi tidak rutin lagi dilakukan.
b)	Riwayat alergi atau sensitif terhadap obat
c)	Semua obat-obatan yang dikonsumsi atau obat yang terakhir dikonsumsi pasien. Efek samping dari obat yang diminum perlu ditanyakan kepada pasien (obat yang dimaksud termasuk obat yang diresepkan atau beli sendiri, suplemen herbal atau suplemen lainnya, dan vitamin)
d)	Riwayat kondisi medis atau kondisi medis saat ini yang berhubungan dengan kejadian rawat inap pasien di rumah sakit

<b>Aspek yang dianjurkan untuk evaluasi awal kondisi psikiatri</b>	
e)	Keadaan kardio-pulmoner pasien
f)	Keluhan atau kelainan neurologi atau neurokognitif saat ini atau di masa dahulu
g)	Riwayat trauma fisik, termasuk riwayat cedera kepala
h)	Kelainan endokrin baik saat ini maupun di masa dahulu
i)	Penyakit infeksi saat ini atau di masa dahulu, termasuk penyakit yang ditransmisi melalui hubungan seksual, HIV, tuberkulosis, hepatitis C, dan penyakit infeksi endemis lainnya seperti Penyakit Lyme
j)	Gangguan tidur saat ini atau di masa dahulu, termasuk <i>sleep apnea</i>
k)	Keluhan atau kondisi lain yang berhubungan dengan nyeri atau ketidaknyamanan
l)	Apabila dibutuhkan, lakukan penilaian sistem organ tubuh lainnya
5)	Riwayat penyakit keluarga
a)	Riwayat gangguan jiwa dalam keluarga
b)	Riwayat perilaku bunuh diri atau perilaku agresif yang terjadi pada keluarga yang memiliki hubungan darah dengan pasien
6)	Riwayat kehidupan pribadi dan sosial
a)	Bahasa sehari-hari yang biasa digunakan pasien dan apakah pasien membutuhkan bantuan penerjemah
b)	Kepercayaan atau adat dari pasien, lingkungan agama sosiokultural pasien, dan penjelasan penyakit psikiatri secara kultur atau adat
c)	Stresor psikososial yang ada pada pasien (misalnya dalam segi finansial, rumah tangga, masalah hukum, sekolah atau tempat kerja, masalah interpersonal, kurangnya dukungan sosial, rasa nyeri, atau penyakit medis kronis)
d)	Paparan akan trauma fisik, seksual atau psikologi
e)	Paparan akan kekerasan atau perilaku agresif, termasuk terpapar perang atau kekerasan yang dialami saat masa kanak
f)	Hukuman yang diterima karena pelanggaran aturan disiplin atau hukum karena perilaku agresif pada masa lalu
7)	Pemeriksaan fisik, termasuk pemeriksaan status kesadaran
a)	Pemeriksaan fisik secara umum dan status gizi
b)	Tinggi badan, berat badan, dan indeks massa tubuh
c)	Tanda-tanda vital
d)	Pemeriksaan kulit, termasuk stigmata trauma, menyakiti diri sendiri, atau penyalahgunaan zat
e)	Sikap koordinasi tubuh dalam berjalan dan cara berjalan
f)	Gerakkan-gerakkan involunter dan abnormal pada tonus motorik
g)	Pemeriksaan mata dan telinga
h)	Cara bicara pasien, termasuk kelancaran dan artikulasi dalam berbicara
i)	Mood, keputusasaan, dan tingkat kecemasan pasien

<b>Aspek yang dianjurkan untuk evaluasi awal kondisi psikiatri</b>	
j)	Isi pikir, proses pikir, dan persepsi pasien. Termasuk halusinasi, delusi, gejala negatif, dan tilikan pasien saat ini
k)	Fungsi kognitif
l)	Ide, rencana, dan hasrat bunuh diri. Termasuk pemikiran aktif maupun pasif mengenai bunuh diri dan kematian Apabila terdapat ide bunuh diri, gali lebih dalam rencana, cara, akses, letalitas cara, apa yang menjadi alasan pasien untuk melakukan aksi bunuh diri (seperti perhatian dan reaksi dari orang lain, balas dendam, karena pasien merasa malu, pasien merasa di rendahkan, merasa bersalah karena delusi pasien, pasien mengalami halusinasi perintah); apakah pasien memiliki alasan untuk hidup (seperti rasa tanggung jawab untuk mengurus anak kandung atau orang lain, kepercayaan berdasarkan agama); serta kualitas dan kekuatan dari tata laksana yang telah didapatkan.
m)	Ide agresif pada pasien, termasuk pemikiran untuk melakukan kekerasan fisik atau seksual atau membunuh seseorang Apabila timbul ide agresif, maka lakukan wawancara secara spesifik dari pasien atau individu yang akan memiliki ide menyakiti orang lain pembunuhan atau perilaku agresif baik, baik di masa kini atau masa lampau, apakah pasien memiliki akses untuk menggunakan senjata api, dan impulsivitas termasuk masalah pada pengelolaan emosi marah.

Sumber: Diadaptasi dari Pedoman Klinis Untuk Evaluasi Kondisi Psikiatri Orang Dewasa Edisi ke-3 yang disusun oleh APA. Arlington VA, American Psychiatric Association, 2016

Anggota keluarga, teman, dan orang terdekat yang terlibat menjadi sistem dukungan (*support system*) untuk pasien. Mereka dapat menjadi bagian penting dari tim yang merawat pasien, serta menjadi sumber informasi kolateral yang berharga tentang alasan dari evaluasi, riwayat perjalanan penyakit pasien, dan gejala serta perilaku pasien saat ini. Pendekatan melalui keluarga, teman, dan orang terdekat pasien biasanya baru akan dilakukan jika telah mendapat izin dari pasien. Apabila pasien tidak keberatan untuk memberikan kesempatan dan informasi mengenai kondisi psikiatrinya kepada orang-orang tersebut, maka informasi yang sekiranya penting boleh dibagikan oleh anggota keluarga atau orang lain yang terlibat dalam perawatan pasien atau membantu pembiayaan untuk terapi pasien.

## 2. Pengukuran Kuantitatif

Pada asesmen pasien yang kemungkinan mengalami gangguan psikotik, dilakukan pengukuran kuantitatif. Pengukuran kuantitatif

dilakukan bertujuan untuk membantu deteksi, dan menentukan tingkat keparahan psikosis dan gejala lainnya. Maksud dari penggunaan pengukuran kuantitatif bukan untuk penegakan diagnosis, melainkan untuk melengkapi aspek lain dari proses skrining dan asesmen. Alat ukur kuantitatif dapat memandu perencanaan perawatan dengan cara menyediakan struktur dalam mendokumentasikan gejala dasar atau *baseline* pasien.

Pengukuran kuantitatif juga dapat membantu untuk menentukan gejala mana yang menjadi target intervensi, berdasarkan faktor-faktor berikut: frekuensi gejala, keparahan gejala, terdapat potensi bahaya terkait diri pasien sendiri atau orang lain, dan penderitaan subyektif yang dialami pasien.

Setelah pengobatan dimulai, pengukuran kuantitatif berguna untuk memantau efektivitas terapi. Pemantauan ini membantu menilai apakah terapi farmakologi dan non-farmakologi memberikan hasil yang diharapkan atau perlu dilakukan perubahan dalam rencana tata laksana.

Untuk asesmen derajat keparahan umum digunakan *Positive and Negative Symptom Scale for Schizophrenia* (PANSS) atau *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS). Skala PANSS versi 6-item Sindrom Positif dan Negatif terdiri dari item PANSS untuk waham, disorganisasi konseptual, halusinasi, afek tumpul, penarikan sosial, dan kurangnya spontanitas dan aliran percakapan. Penelitian menemukan PANSS-6 sangat berkorelasi dengan skor pada PANSS versi 30-item. Hasil penelitian menunjukkan PANSS-6 sensitif terhadap perubahan dengan pengobatan dan mampu mengidentifikasi remisi gejala dengan tingkat akurasi yang tinggi jika individu yang melakukan penilaian dilatih dengan tepat.

*The Clinician-Rated Dimensions of Psychosis Symptom Severity* adalah pengukuran terdiri dari 8-item skala untuk menilai derajat keparahan gejala psikiatri yang penting pada gangguan psikotik, seperti waham, halusinasi, bicara kacau, perilaku psikomotor abnormal, gejala negatif berupa ekspresi emosional terbatas atau avolisi, gangguan kognisi, mood (depresi dan mania). Tingkat keparahan gejala dapat memprediksi aspek penting dari penyakit, seperti tingkat defisit kognitif dan/atau aspek neurobiologinya. Pengukuran ini bisa menangkap variasi tingkat keparahan gejala, yang dapat membantu

perencanaan pengobatan, pengambilan keputusan prognostik, dan penelitian tentang mekanisme patofisiologi. Pengukuran dilakukan saat melakukan penilaian klinis. Setiap item menilai tingkat keparahan setiap gejala selama 7 hari terakhir.

The 4-item *Negative Symptom Assessment* (NSA-4) bisa menilai cepat gejala negatif pada skizofrenia, meliputi kuantitas bicara, emosi, dorongan sosial dan ketertarikan. Penilaian fungsi digunakan *Global Assessment of Functioning* (GAF), PANSS, *Quality of Life Scale* (QLS), *Clinical Global Impression Scale* (CGI-S) dan skala *Personal and Social Performance* (PSP). Asesmen neurokognitif dapat menggunakan *Brief Cognitive Assessment Tool for Schizophrenia* (B-CATS) dengan waktu pengerjaan sekitar 10 menit atau *Digit Symbol Coding Task* (DSCT) dapat digunakan sebagai instrumen skrining masalah kognitif pada psikotik.

Pernyataan 2	Derajat Rekomendasi
Orang yang diduga gangguan skizofrenia harus dilakukan asesmen seksama meliputi pengambilan riwayat penyakit, pemeriksaan fisik, dan status mental	A
Pada penilaian awal orang yang kemungkinan mengalami gangguan psikotik perlu ada pengukuran kuantitatif untuk identifikasi, menentukan keparahan gejala dan hendaya fungsi dari pasien yang menjadi fokus utama tata laksana	A
Derajat keparahan skizofrenia dinilai berdasarkan psikopatologi dan asesmen risiko (menyakiti diri sendiri dan/atau orang lain). Psikopatologi dapat dinilai menggunakan skala keparahan gejala seperti PANSS, BPRS atau <i>The Clinician-Rated Dimensions of Psychosis Symptom Severity</i> oleh tenaga medis terlatih menggunakan instrumen.	A

### 3. Kriteria Diagnosis

Penegakan diagnosis skizofrenia menggunakan diagnosis dan klasifikasi skizofrenia berdasarkan *International Classification of Diseases and Related Health Problem 10<sup>th</sup> Revision* (ICD-10) atau Pedoman Penggolongan dan Diagnosis Gangguan Jiwa III dan *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5<sup>th</sup> Edition* (DSM-5).

Dalam rangka keperluan penegakan diagnosis, terutama penelitian, digunakan *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI) dan *Structured Clinical Interview for DSM Disorder* (SCID). Ringkasan kriteria diagnosis skizofrenia dapat dilihat di tabel 4.

Tabel 4. Ringkasan Diagnosis Skizofrenia menurut DSM dan ICD

DSM-5	ICD-10
<p><i>Gejala</i></p> <p>Dua atau lebih gejala berikut ini setidaknya 1 bulan (kecuali berhasil diterapi)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● Waham</li><li>● Halusinasi</li><li>● Bicara kacau</li><li>● Perilaku kacau atau katatonia</li><li>● Gejala negatif</li></ul>	<p><i>Gejala</i></p> <p>Setidaknya satu dari:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● Pikiran bergema, insersi, penarikan, penyiaran</li><li>● Fenomena pasivitas atau persepsi delusional</li><li>● Percakapan orang ketiga atau halusinasi mengomentari</li></ul> <p>Setidaknya dua dari:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● Halusinasi persisten pada salah satu indra dengan waham</li><li>● Bicara kasau</li><li>● Katatonia</li><li>● Gejala negatif (primer)</li></ul>
<p>Disfungsi Sosial/Okupasi</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● Pekerjaan</li><li>● Relasi interpersonal</li><li>● Perawatan diri</li></ul>	
Durasi setidaknya 6 bulan (bisa termasuk gejala prodromal/residual)	Durasi setidaknya 1 bulan
Eksklusi	Eksklusi
<ul style="list-style-type: none"><li>● Gangguan skizoafektif</li><li>● Gangguan bipolar</li><li>● Kondisi medis umum</li><li>● Diinduksi Zat</li></ul>	<p>Gangguan mood</p> <p>Gangguan mental organik</p> <p>Intoksikasi alkohol/obat</p>

4. Stadium atau Tahapan Penyakit

Penentuan stadium atau tahapan penyakit umum dilakukan di kedokteran. Model stadium yang dikembangkan untuk gangguan skizofrenia adalah kontinuum perjalanan penyakit. Model stadium klinis mengasumsikan bahwa perawatan yang dilakukan lebih awal dalam perjalanan penyakit memiliki potensi lebih aman, dapat diterima, efektif, dan terjangkau daripada yang dilakukan di stadium

lebih berat kemudian. Intervensi dievaluasi berdasarkan kemampuannya mencegah atau menunda perkembangan penyakit dari tahap awal ke tahap berikutnya. Pilihan intervensi dapat dilakukan oleh pasien dan dokter dengan mempertimbangkan kriteria risiko dan manfaat yang telah ditentukan.

Tabel 5. Stadium Klinis Skizofrenia dan Gangguan Terkait

<b>Stadium Klinis</b>	<b>Definisi</b>
0	<ul style="list-style-type: none"><li>• Risiko psikotik meningkat</li><li>• Tidak ada gejala saat ini</li></ul>
1a	Gejala psikosis ringan atau tidak spesifik, termasuk defisit neurokognitif, perubahan atau penurunan fungsi ringan
1b	<ul style="list-style-type: none"><li>• Psikosis <i>Ultra High-Risk</i> atau keadaan mental berisiko sangat tinggi</li><li>• Gejala sedang atau sub-ambang, dengan perubahan neurokognitif sedang dan penurunan fungsi ke fungsi buruk (30% penurunan SOFA atau GAF dari 12 bulan sebelumnya atau &lt;50 dari 12 bulan sebelumnya)</li></ul>
2	Gangguan Psikotik Episode Pertama; gejala penuh derajat sedang ke berat, defisit neurokognitif dan penurunan fungsi (GAF 30-50). Termasuk periode akut dan pemulihan awal
3a	Remisi tidak lengkap dari rawat episode pertama
3b	Rekurensi atau kekambuhan yang distabilisasi dengan terapi, namun level GAF, gejala residual atau neurokognitif di bawah level terbaik selama remisi episode pertama
3c	Kekambuhan berulang dengan perburukan objektif tingkat klinis dan dampak penyakit
4	Berat, menetap atau tidak berkurang, dinilai dari kriteria gejala, neuro kognitif dan disabilitas

Sumber: Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP)

Keterangan:

- SOFA= *Social and Occupational Functioning Assessment Scale*;
- GAF= *Global Assessment of Function*

a. Tahap pra-psikotik atau prodromal (tahap 1a, 1b)

Sebelum munculnya gejala psikotik positif yang berat dan persisten yang memungkinkan ditegakkan diagnosis skizofrenia atau Psikotik Episode Pertama (PEP), sebagian besar pasien memperlihatkan periode gejala yang berkepanjangan dan peningkatan disabilitas. Periode ini disebut 'prodromal' secara retrospeksi, dan 'keadaan mental berisiko sangat tinggi' atau 'keadaan mental berisiko' secara prospektif. Tahap pra-psikotik atau prodromal ini berkaitan dengan bukti perubahan struktur otak, mungkin cerminan proses neurobiologis aktif. Dasar neuropatologis dari perubahan ini masih belum jelas.

Di antara orang-orang yang diidentifikasi berisiko tinggi psikosis, tingkat transisi ke psikosis adalah 22% pada 1 tahun dan 36% dalam 3 tahun. Prediksi transisi terbaru menunjukkan tingkat transisi di bawah 10%. Mereka yang tidak mengalami transisi ke psikosis sebagian besar mengalami gangguan mood/kecemasan, yang memerlukan penanganan yang tepat.

Potensi manfaat dari mengidentifikasi dan secara proaktif menatalaksana individu yang berisiko psikosis sangat signifikan karena sebagian besar disabilitas psikososial yang terjadi di periode sub-ambang, sebelum PEP, sulit untuk balik ke kondisi awal bahkan ketika gejala inti telah menghilang dengan pengobatan yang efektif. Orang juga berisiko melakukan perilaku bunuh diri selama tahap pra-psikotik atau prodromal.

Risiko sangat tinggi atau kondisi mental berisiko (*mental health at risk*) umumnya dialami anak muda, usia antara 14 dan 35 tahun. Hal ini ditandai dengan perubahan pengalaman subjektif dan perilaku yang terus-menerus dan sering progresif (meskipun mungkin berfluktuasi dalam tingkat keparahan), bersama-sama dengan salah satu dari berikut ini:

- 1) Gejala positif di sub-ambang batas yang tidak parah atau cukup persisten untuk dianggap sebagai bukti psikosis terus-menerus yang cukup untuk diagnosis gangguan psikotik (selain episode psikotik singkat) menurut DSM-5
- 2) Riwayat keluarga kerabat tingkat pertama dengan gangguan psikotik atau gangguan skizotipal, ditambah penurunan

fungsi psikososial yang signifikan dalam satu tahun terakhir atau lebih.

Untuk memenuhi kriteria risiko ultra-tinggi, harus ada penurunan fungsional menjadi kasus atau fungsi buruk kronis (30% penurunan Skala Penilaian Fungsi Sosial dan Pekerjaan dalam 12 bulan sebelumnya atau skor <50 untuk 12 bulan sebelumnya).

Intervensi selama tahap pra-psikotik memiliki beberapa manfaat potensial:

- 1) Intervensi dapat mencegah atau mengurangi disabilitas sosial, yang dapat berkembang selama tahap ini.
- 2) Keterlibatan dengan profesional kesehatan jiwa dapat terjadi saat individu tidak mengalami penyakit akut.<sup>(20)</sup>
- 3) Trauma dan stigma mungkin berkurang karena risiko masalah perilaku akut atau perilaku memalukan lebih kecil, dan kebutuhan rawat inap lebih sedikit. Namun, pertimbangan ini perlu diseimbangkan dengan potensi risiko stigmatisasi diri.<sup>(21)</sup>
- 4) Durasi psikosis yang tidak diobati dapat dikurangi; jika PEP memang terjadi, ini dapat dikenali dengan cepat pada individu yang terlibat dengan baik.
- 5) Transisi ke PEP bisa tertunda atau dicegah.

Ada banyak penelitian yang meneliti efektivitas perawatan selama fase pra-psikotik. Sejumlah uji coba terkontrol secara acak telah menyelidiki apakah intervensi dapat mencegah atau menunda transisi ke psikosis pada proporsi orang yang berisiko. Intervensi yang telah dievaluasi meliputi terapi perilaku kognitif (CBT), obat antipsikotik, kombinasi CBT dan obat antipsikotik, intervensi keluarga, dan suplementasi minyak ikan.

b. Psikotik Episode Pertama (tahap 2)

Psikotik Episode Pertama (PEP) didefinisikan sebagai gejala positif khususnya waham dan halusinasi dan bertahan selama 1 minggu atau lebih. Ada berbagai diagnosis yang tercakup di sini, sekitar 60% termasuk dalam spektrum skizofrenia sekarang ini. Tujuan intervensi dini di PEP adalah untuk memastikan keselamatan pasien muda, mengurangi durasi psikosis yang tidak diobati sebanyak mungkin dan untuk mempertahankan

dan memulihkan fungsi, sehingga mengurangi disabilitas terkait dengan penyakit psikotik. Penatalaksanaan PEP memerlukan pendekatan holistik dan sistematis dengan berbagai intervensi farmakologis dan psikososial yang komprehensif.

Durasi psikosis yang tidak diobati atau DUP menjadi prediktor independen dari luaran pengobatan. Oleh karena itu, mengurangi durasi psikosis yang tidak diobati merupakan tujuan penting. Kombinasi antara kampanye peningkatan kesadaran masyarakat dengan ketersediaan layanan PEP menghasilkan pengurangan dalam DUP yang signifikan.

Mengelola masa kritis 5 tahun pertama. Orang yang mengalami episode pertama psikosis membutuhkan perawatan komprehensif yang berkesinambungan selama seluruh periode kritis. Periode kritis didefinisikan sebagai 5 tahun pertama.

OPUS di Denmark membandingkan orang yang mengakses layanan PEP dengan mereka yang menerima perawatan standar. Terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok yang dilakukan intervensi pada akhir periode pengobatan 2 tahun. Setelah 2 tahun pengobatan khusus episode pertama, kelompok peserta dipindahkan ke perawatan standar, dan ketika peserta ini ditindaklanjuti pada 5 tahun, sebagian besar keuntungan yang didapatkan pada penilaian 2 tahun telah hilang. Jadi perawatan jangka panjang berkesinambungan selama 5 tahun dengan program intervensi dini khusus dikaitkan dengan manfaat berkelanjutan dan pemanfaatan layanan PEP masih dapat diukur 10 tahun kemudian.

Dalam masa pengobatan perlu mempertimbangkan peresepan. Algoritma pengobatan untuk pengobatan farmakologis untuk psikosis non-afektif episode pertama.

Anak muda sangat sensitif terhadap efek samping obat-obatan psikotropika. Dianjurkan dosis awal yang rendah dengan titrasi bertahap hingga tingkat yang efektif, kecuali kondisi sangat akut dan memerlukan perawatan segera. Agen antipsikotik generasi kedua (APG 2 atau SGA) lebih direkomendasikan daripada generasi pertama (APG 1 atau FGA) karena memiliki tolerabilitas yang lebih baik dan risiko efek samping ekstrapiramidal yang lebih rendah. Bukti menunjukkan bahwa SGA lebih efektif

mencegah kekambuhan dibandingkan FGA. Namun, meta-analisis ini hanya mencakup obat oral, dan FGA yang paling sering digunakan sebagai pembanding adalah haloperidol.

Tingkat ketidakpatuhan pengobatan pada penderita gangguan psikotik tergolong tinggi. Kepatuhan harus ditangani secara proaktif dan sensitif. Perlu pemantauan obat yang berkelanjutan secara hati-hati pada tahap penyakit ini, sambil mengurangi dosis. Kombinasi ini bekerja lebih baik dengan adanya program psikososial multi-dimensi untuk membantu pemulihan.

Mencoba untuk menghindari kekambuhan menjadi alasan untuk pemberian obat dalam pengelolaan PEP. Pengobatan berkelanjutan dibutuhkan untuk mencegah kekambuhan dan dampak negatif dari kekambuhan pada perjalanan penyakit yang panjang.

Pendekatan Non-Farmakologis. Bagi orang yang mengalami PEP, seperti pada penyakit psikotik lainnya, pemberian obat hanya sebagian dari perawatan yang diperlukan. Pemulihan fungsional awal menjadi faktor prediktif dari pemulihan penuh jangka panjang, dibandingkan pemulihan gejala awal saja. Temuan ini juga sejalan dengan tujuan anak muda dengan PEP. Lima tujuan tersebut adalah pekerjaan, pendidikan, perumahan, hubungan, dan kesehatan. Oleh karena itu, intervensi psikososial perlu diberikan untuk mencapai kelima tujuan tersebut.

Layanan PEP yang komprehensif meningkatkan kepuasan keluarga dan mengurangi beban keluarga, dibanding pengobatan standar. Psikoedukasi keluarga dan terapi kelompok keluarga mengurangi tingkat kekambuhan dan rawat inap kembali.

c. Persisten/Menetap (stadium 3a, 3b, 3c)

Sebagian besar pasien yang mengalami satu episode psikosis akan mengalami multi episode atau disabilitas berkelanjutan. Kekambuhan sering terjadi, dimana sekitar setengah dari orang dengan PEP kambuh selama periode tindak lanjut 3 tahun. Anak muda, sering sulit menerima perubahan gaya hidup, seperti keharusan minum obat setiap hari, terutama jika mereka merasa telah pulih. Ketidakpatuhan terhadap pengobatan antipsikotik merupakan faktor risiko utama untuk kambuh selama periode ini.

Kekambuhan ini mengganggu dan dapat berkontribusi pada peningkatan kemungkinan resistensi pengobatan. Kematian akibat bunuh diri dan penyebab alami juga menjadi lebih tinggi pada skizofrenia dibanding populasi umum. Konsekuensi sekunder seperti penyalahgunaan dan ketergantungan zat yang memburuk, kegagalan pekerjaan, stres keluarga, dan putusnya relasi yang bermakna dalam kehidupan pasien, sering ditemukan.

Penting untuk mengidentifikasi penyebab kekambuhan dengan menilai kepatuhan terhadap pengobatan dan mengevaluasi adanya stresor baru. Penilaian dan informasi dari keluarga dapat membantu. Kepatuhan yang baik terhadap pengobatan antipsikotik dan intervensi psikososial, terutama intervensi keluarga, dapat mengurangi risiko kekambuhan. Beberapa pasien skizofrenia memiliki gejala dan disabilitas berat. Jika diduga terjadi resistensi pengobatan, lakukan penilaian kembali rencana pengobatan.

Hubungan terapeutik merupakan landasan dari perawatan klinis di semua tahapan gangguan. Dedikasikan waktu untuk membangun kepercayaan dan komunikasi yang baik. Hubungan terapeutik ini penting, baik bagi mereka di awal perjalanan penyakitnya mereka dengan yang tidak mengalami perbaikan. Sangat penting untuk menggunakan pendekatan yang saling menghargai, memberikan informasi yang akurat dan menjawab pertanyaan dan kekhawatiran pasien. Orang dengan gangguan proses pikir, atau kesulitan berbicara, umumnya mampu membangun komunikasi secara bermakna, dan mereka akan menghargai kesempatan untuk menyampaikan sudut pandang mereka dan berpartisipasi dalam pengambilan keputusan klinis bersama.

Peran dokter adalah membangun hubungan terapeutik yang saling menghargai dan mengoptimalkan pengelolaan atas faktor-faktor yang masih dapat diobati (*treatable*) seperti depresi yang belum terdiagnosis, rehabilitasi psikososial yang tidak memadai, kepatuhan yang buruk terhadap obat, penyalahgunaan zat, efek samping pengobatan, respon yang berbeda terhadap obat-obatan, interaksi obat dan terapi obat sub-optimal. Dokter yang memiliki

kompetensi dan kewenangan di bidang kesehatan jiwa perlu bekerja dalam kemitraan dengan dokter pemberi pelayanan primer dan dukungan sebaya (*peer-support*) untuk memastikan kesehatan fisik dan kebutuhan non-klinis ditangani secara memadai.

Pernyataan 3	Derajat Rekomendasi
Kampanye peningkatan kesadaran masyarakat terhadap tanda dan gejala psikosis episode pertama dan layanan dukungan psikosis episode pertama yang menyeluruh membantu memperpendek durasi psikosis yang tidak diobati (DUP)	A
Tujuan perawatan psikiatri pada psikosis episode pertama adalah menyediakan terapi efektif sesegera mungkin, supaya mereduksi durasi psikosis yang tidak diobati (DUP)	A
Pelayanan menyeluruh untuk psikosis episode pertama disediakan berkelanjutan selama 2-5 tahun	A

##### 5. Perjalanan Penyakit Gangguan Skizofrenia

Klasifikasi perjalanan penyakit longitudinal menurut DSM-V. Spesifikator perjalanan penyakit berikut hanya boleh digunakan setelah gangguan berlangsung selama 1 tahun dan jika tidak bertentangan dengan kriteria perjalanan penyakit diagnostik.

- a. Episode pertama, saat ini dalam episode akut: Manifestasi pertama gangguan yang memenuhi kriteria gejala dan waktu diagnostik yang menentukan. Episode akut adalah periode waktu di mana kriteria gejala terpenuhi.
- b. Episode pertama, saat ini dalam remisi parsial: Remisi parsial adalah periode waktu di mana perbaikan setelah episode sebelumnya dipertahankan dan di mana kriteria penentu gangguan hanya terpenuhi sebagian.
- c. Episode pertama, saat ini dalam remisi penuh: Remisi penuh adalah periode waktu setelah episode sebelumnya di mana tidak ada gejala spesifik gangguan yang muncul.
- d. Episode multipel, saat ini dalam episode akut: Episode multipel dapat ditentukan setelah minimal dua episode (yaitu, setelah episode pertama, remisi, dan minimal satu relaps).
- e. Episode multipel, saat ini dalam remisi parsial.
- f. Episode multiple, saat ini dalam remisi penuh.

- g. Berkelanjutan: Gejala yang memenuhi kriteria gejala diagnostik gangguan ini tetap ada selama sebagian besar perjalanan penyakit, dengan periode gejala sub-ambang yang sangat singkat dibandingkan dengan keseluruhan perjalanan penyakit.

- h. Tidak ditentukan.

Pedoman Penggolongan Diagnostik Gangguan Jiwa di Indonesia (PPDGJ-III) mengklasifikasikan perjalanan gangguan skizofrenia menjadi 8 kelompok, yakni:

- a. Berkelanjutan (F20.x0)
- b. Episodik dengan kemunduran progresif (F20.x1)
- c. Episodik dengan kemunduran stabil (F20.x2)
- d. Episodik berulang (F20.x3)
- e. Remisi tak sempurna (F20 .x4)
- f. Remisi sempurna (F20.x5)
- g. Lainnya (F20.x8)
- h. Periode pengamatan kurang dari satu tahun (F20.x9)

## 6. Diagnosis Banding

Psikosis organik, gangguan psikotik akibat zat, hipertiroid dan demensia, yang dapat disingkirkan dengan melakukan pemeriksaan fisik dan penunjang, baik pemeriksaan laboratorium maupun pencitraan. Sedangkan diagnosis banding lainnya, seperti gangguan bipolar dan depresi dengan gejala psikotik, dapat disingkirkan dengan wawancara psikiatri dan pemeriksaan status mental.

## 7. Pemeriksaan Lanjutan

Angka kematian meningkat pada individu dengan skizofrenia dan usia harapan hidup menjadi lebih pendek satu dekade atau lebih. Hal tersebut berhubungan dengan peningkatan masalah kesehatan fisik mereka. Efek merugikan merokok juga berhubungan dengan peningkatan risiko kematian pada pasien skizofrenia. Masalah fisik lain yang sering terjadi pada individu dengan skizofrenia antara lain yaitu kesehatan mulut yang buruk, infeksi hepatitis C, infeksi HIV, kanker, *sleep apnea*, obesitas, diabetes mellitus, sindrom metabolik dan penyakit kardiovaskular. Gangguan-gangguan tersebut apabila timbul dapat menyebabkan atau penurunan kualitas hidup pasien atau kematian. Selain itu beberapa gangguan tersebut dapat disebabkan atau diperburuk oleh obat-obatan psikiatri. Tes laboratorium dan pemeriksaan fisik yang merupakan bagian dari

evaluasi awal kondisi pasien dapat membantu mengidentifikasi kondisi medis umum yang terjadi bersama dengan kondisi psikiatri pasien dan dapat berfungsi sebagai dasar untuk pemantauan selanjutnya selama pengobatan (lihat tabel 6).

Tabel 6. Pemeriksaan fisik dan laboratorium yang direkomendasikan untuk pasien skizofrenia

<b>Komponen</b>	<b>Asesmen awal atau baseline<sup>a</sup></b>	<b>Asesmen follow-up<sup>b</sup></b>
Asesmen untuk memonitor status fisik dan mendeteksi kondisi fisik yang menyertai		
Tanda vital	Nadi, tekanan darah	Nadi, tekanan darah, suhu tubuh apabila dibutuhkan secara klinis
Berat badan dan tinggi badan	Berat badan, tinggi badan, indeks masa tubuh <sup>c</sup>	Indeks masa tubuh <sup>c</sup> dilakukan setiap bulan kunjungan pasien selama 6 bulan dan dilanjutkan minimal triwulan setelahnya
Hematologi	Pemeriksaan darah lengkap, termasuk pemeriksaan hitung neutrophil absolut	Pemeriksaan darah lengkap termasuk pemeriksaan hitung neutrofil absolut apabila terdapat indikasi
Kimia darah	Pemeriksaan elektrolit, tes fungsi ginjal, tes fungsi hati, dan hormon TSH ( <i>thyroid stimulating hormone</i> )	Dilakukan sesuai indikasi
Kehamilan	Tes kehamilan untuk wanita yang berpotensi hamil	
Toksikologi	Skrining toksikologi obat, apabila dibutuhkan secara klinis	Skrining toksikologi obat, hanya apabila dibutuhkan secara klinis
Pemeriksaan elektrofisiologi	Pemeriksaan elektroensefalografi (EEG) jika terdapat indikasi berdasarkan pemeriksaan neurologi dan riwayat neurologi	
Pencitraan	Pencitraan otak seperti CT atau MRI, dimana lebih disarankan MRI. Pencitraan otak dilakukan bila terdapat	

<b>Komponen</b>	<b>Asesmen awal atau baseline<sup>a</sup></b>	<b>Asesmen follow-up<sup>b</sup></b>
	indikasi berdasarkan pemeriksaan fisik atau riwayat penyakit, termasuk riwayat tumbuh kembang	
Asesmen yang berhubungan dengan efek samping yang spesifik dari suatu pengobatan		
Diabetes <sup>f</sup>	Skrining untuk faktor risiko diabetes <sup>g</sup> , pemeriksaan gula darah puasa <sup>h</sup>	Pemeriksaan gula darah puasa atau hemoglobin A <sub>1</sub> C pada 4 bulan setelah dilakukan terapi atau paling lambat 1 tahun setelah terapi
Hiperlipidemia	Profil lipid <sup>i</sup>	Profil lipid pada 4 bulan setelah memulai pengobatan dengan antipsikotik dan paling lambat 1 tahun setelah memulai terapi
Sindrom metabolik	Menentukan apakah kriteria untuk sindrom metabolik sudah terpenuhi <sup>j</sup>	Menentukan apakah kriteria untuk sindrom metabolik sudah terpenuhi <sup>j</sup> pada 4 bulan setelah memulai terapi dengan antipsikotik atau paling lambat 1 tahun setelah memulai terapi
Pemanjangan gelombang QT	Pemeriksaan elektrokardiografi (EKG) sebelum memulai pengobatan dengan klorpromazin, droperidol, iloperidone, pimozide, thioridazine, atau ziprasidone <sup>k</sup> atau terdapat faktor risiko penyakit jantung	Terdapat perubahan signifikan pada EKG pada penggunaan klorpromazin, droperidol, iloperidone, pimozide, thioridazine, atau ziprasidone <sup>k</sup> atau dengan penambahan obat lain yang berpengaruh ke interval QT pada pasien yang memiliki faktor risiko penyakit jantung atau peningkatan garis batas interval QT
Hiperprolaktinemia	Skrining untuk gejala hiperprolaktinemia. Kadar	Skrining untuk gejala hiperprolaktinemia pada

<b>Komponen</b>	<b>Asesmen awal atau baseline<sup>a</sup></b>	<b>Asesmen follow-up<sup>b</sup></b>
	prolaktin diperiksa bila terdapat indikasi berdasarkan riwayat penyakit pasien	setiap kali kunjungan pasien hingga pasien stabil, kemudian lakukan skrining setiap tahun apabila pasien mendapatkan terapi antipsikotik. Karena antipsikotik diketahui dapat meningkatkan prolaktin. Kadar prolaktin diperiksa bila terdapat indikasi berdasarkan riwayat penyakit pasien
Gangguan motorik yang diinduksi oleh antipsikotik	Penilaian klinis akatisia, distonia, parkinsonisme, dan pergerakan involunter abnormal lainnya, termasuk tardif diskinesia. Penilaian dengan instrumen terstruktur (seperti ESRS, AIMS, BARS) dibutuhkan bila terdapat pergerakan motorik yang abnormal	Penilaian klinis dari akatisis, distonia, parkinsonisme, dan pergerakan involunter abnormal lainnya, termasuk tardif diskinesia setiap kali kunjungan <sup>n</sup> Penilaian dengan instrumen terstruktur (seperti ESRS, AIMS, Barnes Akathisia Rating Scale) minimal setiap 6 bulan pada pasien dengan risiko tinggi terjadinya diskinesia tardif <sup>o</sup> dan minimal 12 bulan pada pasien lainnya <sup>p</sup> , serta apabila terdapat onset baru atau eksaserbasi dari pergerakan abnormal

#### 8. Rencana Tata Laksana

Perawatan orang dengan skizofrenia yang efektif membutuhkan rencana tata laksana yang berpusat-pada-pasien, terdokumentasi dalam rekam medis, dan diperbarui dalam interval waktu tertentu.

Rencana tata laksana menjadi bagian dari catatan evaluasi atau catatan perkembangan pasien. Rencana perawatan awal mungkin perlu penambahan setelah kunjungan pemeriksaan, adanya perbedaan dibanding presentasi klinis awal, adanya hasil laboratorium, dan sumber informasi lainnya; telah lebih banyak perolehan rincian riwayat dan respons pengobatan.

Tujuan menyeluruh dari perencanaan tata laksana adalah untuk mempercepat proses pemulihan, memaksimalkan kualitas hidup dan fungsi adaptif pasien, serta untuk mengurangi atau menghilangkan gejala. Penting pula untuk mengidentifikasi aspirasi pasien dan preferensi pasien terkait pengobatan, target pengobatan dari sudut pandang pasien, guna menyepakati tujuan pengobatan.

a. Elemen-elemen dalam Perencanaan Tata Laksana

Rencana tata laksana yang menyeluruh, berpusat pada pasien, didasarkan pada keadaan klinis dan masukan dari pasien dan orang lain, akan menggambarkan ‘perawatan bertujuan’ untuk meningkatkan fungsi, mengurangi gejala positif dan negatif, dan mengatasi gejala atau gangguan kejiwaan yang terjadi bersamaan. Penting mempertimbangkan pendekatan pengobatan non-farmakologis dan farmakologis untuk mengoptimalkan hasil luaran pengobatan. Elemen dari rencana tata laksana adalah sebagai berikut:

- 1) Menentukan rencana pengobatan yang paling tepat
- 2) Menggambarkan rencana untuk mengatasi risiko keberbahayaan baik bagi pasien sendiri maupun orang lain (jika ada)
- 3) Mengatasi hambatan kepatuhan berobat
- 4) Melibatkan anggota keluarga dan orang lain yang terlibat dalam kehidupan pasien
- 5) Memberikan informasi kepada pasien, anggota keluarga, dan orang lain yang terlibat dalam kehidupan pasien tentang pilihan pengobatan, gejala awal kekambuhan, kebutuhan untuk pemantauan berkelanjutan, strategi coping, pendidikan, layanan manajemen kasus, dan sumber daya komunitas, termasuk program dukungan sebaya
- 6) Menggabungkan tujuan pengobatan yang terkait:
  - a) Jejaring dukungan sosial

- b) Hubungan interpersonal, keluarga, atau pasangan
  - c) Pengasuhan anak
  - d) Situasi dalam kehidupan sehari-hari
  - e) Trauma masa lalu atau viktimasasi
  - f) Sekolah atau pekerjaan
  - g) Pertimbangan keuangan, termasuk dukungan pendapatan disabilitas
  - h) Status asuransi
  - i) Keterlibatan sistem hukum
- 7) Mengidentifikasi kebutuhan pemeriksaan lainnya
- a) Riwayat penyakit atau status kesadaran pasien
  - b) Pemeriksaan fisik
  - c) Pemeriksaan laboratorium, pencitraan, elektrokardiografi (EKG), atau studi klinis lainnya (jika diindikasikan)
- 8) Berkolaborasi dengan dokter yang merawat lainnya (termasuk penyediaan perawatan terpadu) untuk menghindari fragmentasi upaya dan memastikan bahwa gangguan penggunaan Narkotika, Psikotropika, dan Zat Adiktif lain (NAPZA) dan masalah kesehatan fisik yang terjadi bersamaan, dan terkelola.

<b>Pernyataan 4</b>	<b>Derajat Rekomendasi</b>
Pasien skizofrenia memiliki dokumentasi rencana tata laksana yang komprehensif dan berpusat pada pasien ( <i>person-centered</i> ) berupa terapi farmakologi dan non-farmakologi	<i>Good Clinical Practice</i>

b. Indikasi rawat pada kondisi akut yaitu:

- 1) Adanya perilaku menyakiti diri sendiri atau bunuh diri yang membahayakan pasien
- 2) Adanya agitasi atau kekerasan parah yang membahayakan orang lain
- 3) Penolakan makan minum yang membahayakan diri pasien, termasuk penolakan minum obat
- 4) Malnutrisi parah

- 5) Pasien tidak mampu merawat diri sendiri, membutuhkan pengawasan atau dukungan konstan
- 6) Katatonia
- 7) Adanya kondisi psikiatri medis umum atau komorbiditas yang membuat manajemen rawat jalan tidak aman atau tidak efektif.

C. Tata Laksana

1. Tata Laksana di Fasilitas Pelayanan Kesehatan Tingkat Pertama
    - a. Non Farmakologis
      - 1) Tata laksana psikoterapi suportif dan psikoedukasi
      - 2) Edukasi
      - 3) Memonitor kepatuhan pasien
      - 4) Kontrol rutin setiap bulan:
        - a) Pemeriksaan fisik dan laboratorium untuk pemeriksaan efek samping obat antipsikotik
        - b) Kontrol dapat dilakukan 2 minggu sekali misalnya untuk konseling intensif, pemantauan efek samping obat atau mengikuti program rehabilitasi
        - c) Pasien di daerah terpencil dan sulit terjangkau: disarankan untuk tetap dipantau cegah kekambuhannya menggunakan fasilitas telekonsultasi
    - b. Farmakologis
      - 1) Melanjutkan pengobatan sesuai pemberian di fasilitas pelayanan kesehatan tingkat lanjut
      - 2) Pencegahan putus obat
    - c. Penapisan dan Deteksi Dini
- Skrining gejala psikotik dapat menggunakan instrumen *Washington Early Recognition Center Affective and Psychosis* (p-WERCAP) Sub Bagian Psikosis Versi Indonesia. Instrumen ini berupa kuesioner-penilaian diri sendiri dan terdiri dari 8 item pertanyaan dengan waktu penyelesaian sekitar 2-3 menit. Tujuannya untuk memperkirakan seorang remaja atau dewasa awal berisiko mengalami gangguan psikotik. Risiko seseorang mengalami gangguan psikotik tidak semata ditentukan dari instrumen skrining, diperlukan evaluasi oleh tenaga medis dan tenaga kesehatan terlatih. Skor yang tinggi pada p-WERCAP tidak

mengindikasikan seseorang telah atau akan mengidap gangguan jiwa. Instrumen p-WERCAP dapat dilihat dalam tabel 7.

Tabel 7 Instrumen p-WERCAP

No	Periode:	Tidak Pernah	Sekali	Jarang (<tahun)	Kadang (> tahun-bulan)	Sering (> bulan-minggu)	Hampir selalu (> minggu-hari)
1	<p>Saya merasa bingung apakah sesuatu itu saya alami itu nyata atau khayalan</p> <p>Jika YA, seberapa jauh hal ini mempengaruhi fungsi Anda di rumah, kantor atau sekolah, atau dengan orang lain?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tidak sama sekali</li> <li>- Sedikit</li> <li>- Sedang</li> <li>- Berat</li> </ul>						
2	<p>Saya merasa pikiran saya diambil oleh kekuatan aneh yang membuat saya melakukan hal-hal yang tidak saya ingin lakukan.</p> <p>Jika YA, seberapa jauh mempengaruhi fungsi Anda di rumah, kantor atau sekolah, atau dengan orang lain?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tidak sama sekali</li> <li>- Sedikit</li> <li>- Sedang</li> <li>- Berat</li> </ul>						
3	<p>Saya merasa beberapa kekuatan mengisi (atau mengambil) pikiran ke (atau dari) kepala saya</p> <p>Jika YA, seberapa jauh ini mempengaruhi fungsi Anda di rumah, kantor atau sekolah, atau dengan orang lain?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tidak sama sekali</li> </ul>						

No	Periode:	Tidak Pernah	Sekali	Jarang (<tahun)	Kadang (> tahun-bulan)	Sering (> bulan-minggu)	Hampir selalu (> minggu-hari)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sedikit</li> <li>- Sedang</li> <li>- Berat</li> </ul>						
4	<p>Saya memiliki pemikiran orang mungkin bisa membaca pikiran saya atau saya dapat membaca pikiran orang lain</p> <p>Jika YA, seberapa jauh ini mempengaruhi fungsi Anda di rumah, kantor atau sekolah, atau dengan orang lain?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tidak sama sekali</li> <li>- Sedikit</li> <li>- Sedang</li> <li>- Berat</li> </ul>						
5	<p>Saya memiliki pemikiran bahwa beberapa sumber Kekuatan berkomunikasi langsung dengan saya, mengirimkan tanda-tanda khusus yang hanya saya yang dapat mengerti</p> <p>Jika YA, seberapa jauh ini mempengaruhi fungsi Anda di rumah, kantor atau sekolah, atau dengan orang lain?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tidak sama sekali</li> <li>- Sedikit</li> <li>- Sedang</li> <li>- Berat</li> </ul>						
6	<p>Saya memiliki pemikiran seseorang merencanakan mencelakakan atau mengikuti saya, sementara orang lain mengatakan pikiran itu tidak benar</p> <p>Jika YA, seberapa jauh ini</p>						

No	Periode:	Tidak Pernah	Sekali	Jarang (<tahun)	Kadang (> tahun-bulan)	Sering (> bulan-minggu)	Hampir selalu (> minggu-hari)
	mempengaruhi fungsi Anda di rumah, kantor atau sekolah, atau dengan orang lain? - Tidak sama sekali - Sedikit - Sedang - Berat						
7	Saya mendengar suara atau bisikan atau bunyi yang orang sekitar saya tidak mendengarnya Jika YA, seberapa jauh ini mempengaruhi fungsi Anda di rumah, kantor atau sekolah, atau dengan orang lain? - Tidak sama sekali - Sedikit - Sedang - Berat						
8	Saya melihat benda atau orang atau sosok atau hewan yang orang sekitar saya tidak melihatnya Jika YA, seberapa jauh ini mempengaruhi fungsi Anda di rumah, kantor atau sekolah, atau dengan orang lain? - Tidak sama sekali - Sedikit - Sedang - Berat						
	Jika Anda berpikir bahwa alkohol atau obat-obatan mungkin menyebabkan gejala di atas, silahkan tentukan di nomor item						

Skor total diperoleh dari penjumlahan skor tiap item (tidak=0, jarang=2, kadang-kadang=3, sering=4, hampir selalu=5) dan skor fungsional (tidak sama sekali=0, sedikit=1, sedang=2, berat=3). Skor tertinggi adalah 64. Jika skor > sama dengan 15 untuk skor-3-bulan dan skor > sama dengan 30 untuk skor-12-bulan, berarti orang tersebut berada dalam risiko mengalami gangguan psikotik. Pada kotak “PERIODE”, diperlukan menuliskan tuliskan dengan jelas waktu periode asesmen. Untuk skrining komunitas, direkomendasi periode 3-bulan atau 12-bulan.

Fase prodromal adalah periode perubahan perilaku, fungsi, peran, dan interaksi sosial yang muncul sebelum gejala psikotik akut. Terdapat kuesioner swa-periksa *Prodromal Questionnaire* (PQB) yang memiliki validitas yang baik untuk sindrom psikosis prodromal di kalangan remaja dan dewasa muda.

Tabel 8. Instrumen *Prodromal Questionnaire* (PQB)

Sangat Tidak  Tidak setuju  Netral  Setuju  Sangat Setuju

5. Apakah Anda pernah merasa tidak dapat mengendalikan ide-ide atau pikiran-pikiran Anda?

YA  TIDAK

Bila YA: Saat hal ini terjadi, saya merasa ketakutan, khawatir, atau hal ini menyebabkan masalah bagi saya:

Sangat Tidak  Tidak  Netral  Setuju  Sangat setuju  Setuju

6. Apakah Anda mengalami kesulitan menyampaikan maksud Anda, karena Anda mengoceh atau banyak keluar jalur ketika Anda berbicara?

YA  TIDAK

Bila YA: Saat hal ini terjadi, saya merasa ketakutan, khawatir, atau hal ini menyebabkan masalah bagi saya:

Sangat Tidak  Tidak  Netral  Setuju  Sangat setuju  Setuju

7. Apakah Anda memiliki perasaan atau keyakinan yang kuat bahwa Anda berbakat luar biasa atau berkemampuan khusus?

YA  TIDAK

Bila YA: Saat hal ini terjadi, saya merasa ketakutan, khawatir, atau hal ini menyebabkan masalah bagi saya:

Sangat Tidak  Tidak  Netral  Setuju  Sangat setuju  Setuju

8. Apakah Anda merasa orang lain sedang memperhatikan atau membicarakan Anda?

YA  TIDAK

Bila YA: Saat hal ini terjadi, saya merasa ketakutan, khawatir, atau hal ini menyebabkan masalah bagi saya:

Sangat Tidak  Tidak  Netral  Setuju  Sangat setuju  Setuju

9. Apakah Anda terkadang mengalami perasaan aneh ditas atau persis dibawah kulit seperti ada serangga yang berjalan?

YA  TIDAK

Bila YA: Saat hal ini terjadi, saya merasa ketakutan, khawatir, atau hal ini menyebabkan masalah bagi saya:

Sangat Tidak  Tidak  Netral  Setuju  Sangat setuju  Setuju

10. Apakah Anda kadang-kadang merasa tiba-tiba terganggu oleh suara-suara jauh yang sebelumnya tidak Anda alami?

YA  TIDAK

Bila YA: Saat hal ini terjadi, saya merasa ketakutan, khawatir, atau hal ini menyebabkan masalah bagi saya:

Sangat Tidak  Tidak  Netral  Setuju  Sangat setuju  Setuju

11. Apakah Anda memiliki perasaan ada beberapa orang atau kekuatan di sekitar Anda, meskipun Anda tidak bisa melihat siapa-siapa?

YA  TIDAK

Bila YA: Saat hal ini terjadi, saya merasa ketakutan, khawatir, atau hal ini menyebabkan masalah bagi saya:

Sangat Tidak  Tidak setuju  Netral  Setuju  Sangat Setuju

12. Apakah pada beberapa waktu Anda khawatir ada sesuatu yang salah dengan pikiran Anda?

YA  TIDAK

Bila YA: Saat hal ini terjadi, saya merasa ketakutan, khawatir, atau hal ini menyebabkan masalah bagi saya:

Sangat Tidak  Tidak setuju  Netral  Setuju  Sangat Setuju

13. Apakah Anda pernah merasa Anda tidak ada, dunia tidak ada, atau sudah mati?

YA  TIDAK

Bila YA: Saat hal ini terjadi, saya merasa ketakutan, khawatir, atau hal ini menyebabkan masalah bagi saya:

Sangat Tidak  Tidak setuju  Netral  Setuju  Sangat Setuju

14. Apakah ada kalanya Anda bingung bahwa yang Anda alami nyata atau imajinasi?

YA  TIDAK

Bila YA: Saat hal ini terjadi, saya merasa ketakutan, khawatir, atau hal ini menyebabkan masalah bagi saya:

Sangat Tidak  Tidak setuju  Netral  Setuju  Sangat Setuju

15. Apakah Anda meyakini hal-hal yang orang lain anggap tidak biasa atau aneh?

YA  TIDAK

Bila YA: Saat hal ini terjadi, saya merasa ketakutan, khawatir, atau hal ini menyebabkan masalah bagi saya:

Sangat Tidak  Tidak setuju  Netral  Setuju  Sangat Setuju

16. Apakah Anda merasa bahwa bagian-bagian tubuh Anda telah berubah dalam beberapa cara, atau bahwa bagian-bagian tubuh Anda bekerja secara berbeda?

YA  TIDAK

Bila YA: Saat hal ini terjadi, saya merasa ketakutan, khawatir, atau hal ini menyebabkan masalah bagi saya:

Sangat Tidak  Tidak setuju  Netral  Setuju  Sangat Setuju

17. Apakah pikiran-pikiran Anda terkadang begitu kuat sehingga Anda hampir dapat mendengarnya?

YA  TIDAK

Bila YA: Saat hal ini terjadi, saya merasa ketakutan, khawatir, atau hal ini menyebabkan masalah bagi saya:

Sangat Tidak  Tidak setuju  Netral  Setuju  Sangat Setuju

18. Apakah Anda menemukan diri Anda merasa tidak percaya atau curiga terhadap orang lain?

YA  TIDAK

Bila YA: Saat hal ini terjadi, saya merasa ketakutan, khawatir, atau hal ini menyebabkan masalah bagi saya:

Sangat setuju       Tidak setuju       Tidak setuju       Netral       Setuju       Sangat Setuju

19. Apakah Anda pernah melihat sesuatu yang tidak biasa seperti kilatan cahaya, api, cahaya yang menyilaukan, atau bentuk-bentuk geometris?

YA       TIDAK

Bila YA: Saat hal ini terjadi, saya merasa ketakutan, khawatir, atau hal ini menyebabkan masalah bagi saya:

Sangat setuju       Tidak setuju       Tidak setuju       Netral       Setuju       Sangat Setuju

20. Apakah Anda pernah melihat hal-hal yang tidak biasa atau sepertinya tidak bisa dilihat orang lain?

YA       TIDAK

Bila YA: Saat hal ini terjadi, saya merasa ketakutan, khawatir, atau hal ini menyebabkan masalah bagi saya:

Sangat setuju       Tidak setuju       Tidak setuju       Netral       Setuju       Sangat Setuju

21. Apakah orang-orang terkadang mengalami kesulitan memahami apa yang Anda katakan?

YA       TIDAK

Bila YA: Saat hal ini terjadi, saya merasa ketakutan, khawatir, atau hal ini menyebabkan masalah bagi saya:

Sangat setuju       Tidak setuju       Tidak setuju       Netral       Setuju       Sangat Setuju

Pernyataan 1	Level Bukti dan Derajat Rekomendasi
Orang dengan faktor risiko skizofrenia atau gejala prodromal dilakukan pemeriksaan lanjut untuk mengesampingkan diagnosis skizofrenia	A

2. Tata Laksana di Fasilitas Pelayanan Kesehatan Tingkat Lanjut

a. Non Farmakologis

1) Terapi Kognitif Perilaku

Pemberian terapi kognitif-perilaku (CBT) untuk individu dengan skizofrenia memiliki potensi manfaat, seperti peningkatan kualitas hidup dan fungsi global, sosial, dan pekerjaan serta pengurangan gejala inti penyakit, seperti gejala positif. Namun, penting untuk dipahami bahwa manfaat ini telah ditemukan dalam studi CBT yang diadaptasi digunakan pada individu dengan psikosis (CBTp), yang tentunya memiliki beberapa perbedaan dari CBT yang fokus pada indikasi lain. Lebih khusus, CBTp berfokus pada membimbing pasien untuk

mengembangkan penjelasan alternatif atas asumsi kognitif maladaptif mereka sendiri menjadi lebih rasional dan realistik serta tidak mengekalkan keyakinan pasien atas kebenaran keyakinan waham atau pengalaman halusinasi mereka.

Pendekatan CBTp yakni mengembangkan hubungan terapeutik kolaboratif dan tidak menghakimi dimana pasien dapat belajar untuk memantau hubungan antara pikiran, perasaan, perilaku, dan gejala serta untuk mengevaluasi persepsi, keyakinan, dan proses berpikir yang berkontribusi terhadap gejala. Melalui fokus ganda pada pemantauan dan evaluasi ini, pasien dapat mengembangkan strategi coping yang bermanfaat dan meningkatkan fungsi, dimana pemantauan perilaku diri menjadi dasar untuk pelaksanaan tugas secara bertahap atau penjadwalan aktivitas. Selain itu, gejala dapat didiskusikan sebagai sebuah rentang pengalaman normal (misalnya, mendengar suara orang yang dicintai dalam konteks berduka), dan mengembangkan penjelasan alternatif untuk gejala yang bisa membantu mengurangi stres.

CBTp dapat dimulai dalam pengaturan rawat apa pun, termasuk rawat inap, dan selama fase penyakit apa pun, meskipun mungkin diperlukan pengurangan beberapa gejala awal agar pasien bisa ikut partisipasi yang optimal. Ini juga dapat dilakukan dalam format kelompok maupun individu. CBTp juga dapat disediakan untuk anggota keluarga atau orang lain yang mendukung. Meskipun preferensi pasien dan ketersediaan terapi mempengaruhi pilihan metode, tampaknya tidak ada perbedaan yang jelas terhadap manfaat pengobatan CBTp kelompok dibandingkan dengan CBTp individu.

Durasi pengobatan dengan CBTp bervariasi dalam penelitian dan praktik klinis, dengan kisaran dari 8 minggu hingga 5 tahun pengobatan yang dilaporkan dalam literatur. Namun, pedoman dari negara lain merekomendasikan durasi pengobatan minimum 16 sesi CBTp. Meskipun penelitian yang tersedia menunjukkan bahwa manfaat pengobatan tidak lagi signifikan ketika dinilai lebih dari 6 bulan setelah CBTp terakhir. Tidak jelas apakah durasi pengobatan yang lebih lama dengan CBTp akan menghasilkan manfaat yang lebih besar

atau akan membantu dalam mempertahankan perbaikan terkait pengobatan. Ada hambatan umum untuk CBTp. Misalnya, beberapa individu dengan skizofrenia mungkin terlalu bergejala atau mengalami terlalu banyak efek samping (misalnya, sedasi) untuk memungkinkan partisipasi yang efektif, terutama di setting rawat inap. CBTp terkadang dipandang lebih menantang secara emosional dan membutuhkan lebih banyak usaha (misalnya, pekerjaan rumah) daripada terapi psikologis lainnya. Namun, strategi keterlibatan, seperti wawancara motivasi, dapat berguna dalam membantu pasien mengeksplorasi apakah CBTp mungkin memiliki manfaat potensial bagi mereka yang akan mengimbangi kekhawatiran tersebut di atas.

Hambatan sikap staf dan manajemen organisasi juga ditemukan umum dan termasuk kurangnya pemahaman tentang CBTp dan harapan negatif tentang nilainya. Selain kurangnya ketersediaan staf terlatih, staf melaporkan kesulitan dalam mengidentifikasi pasien yang paling mungkin mendapat manfaat dari CBTp serta kurangnya waktu khusus untuk memberikan CBTp. Pelatihan awal yang tidak memadai dan penguatan pelatihan yang tidak memadai juga umum terjadi. Dengan demikian, agar CBTp efektif, individu yang memberikan CBTp harus melalui pelatihan yang sesuai dengan menggunakan pendekatan yang telah ditetapkan, pengawasan dalam teknik CBTp, dan pengalaman dalam merawat individu dengan skizofrenia. Selain itu, upaya bersama mungkin diperlukan untuk menumbuhkan sikap positif dan memastikan waktu yang cukup untuk menyampaikan CBTp. Di level organisasi atau sistem kesehatan, perhatian untuk meningkatkan ketersediaan CBTp juga penting mengingat terbatasnya ketersediaan CBTp di negara kita.

Pernyataan 17	Derajat Rekomendasi
Pada pasien skizofrenia diberikan terapi kognitif perilaku untuk psikosis (p-TKP) atau p-CBT	B

a) Psikoedukasi

Psikoedukasi merupakan bagian integral dari praktik klinis yang baik. Pedoman Praktik *American Psychiatric Association* (APA) untuk evaluasi psikiatri orang dewasa menekankan pentingnya melibatkan pasien dalam pengambilan keputusan terkait pengobatan dan merekomendasikan pemberian edukasi kepada pasien tentang diagnosis banding, risiko jika penyakit tidak diobati, pilihan pengobatan, serta manfaat dan risiko dari pengobatan.

Program psikoedukasi bervariasi dalam format, durasi, dan cakupannya. Beberapa program psikoedukasi diberikan secara individual, sedangkan yang lain disampaikan dalam format kelompok, sering kali bersama dengan anggota keluarga atau individu lain yang terlibat dalam kehidupan pasien. Dalam uji klinis, program psikoedukasi 12 sesi adalah norma; namun, program psikoedukasi yang lebih singkat dari 10 sesi atau kurang juga telah dilakukan. Biasanya, psikoedukasi dilakukan pada pasien rawat jalan, tetapi elemen program psikoedukasi formal juga dapat dimasukkan di rawat inap.

Informasi yang biasa disampaikan dalam program psikoedukasi meliputi informasi kunci tentang diagnosis, gejala, intervensi psikososial, obat-obatan, dan efek samping serta informasi tentang stres dan coping, rencana krisis, tanda peringatan dini, serta pencegahan bunuh diri dan kekambuhan. Manajemen penyakit atau strategi manajemen diri, dimasukkan ke dalam psikoedukasi. Psikoedukasi disampaikan dengan empati dan rasa hormat, untuk menumbuhkan harapan, ketenangan, ketangguhan, serta pemberdayaan individu. Biasanya, Psikoedukasi memadukan berbagai modalitas edukasi, seperti buku kerja, pamphlet, video, serta diskusi individu atau kelompok, untuk mencapai tujuannya.

Hambatan untuk menyediakan psikoedukasi sebagai bagian dari rencana perawatan terutama berkaitan dengan ketersediaan program. Psikoedukasi secara daring dapat

menjadi salah satu pendekatan untuk meningkatkan ketersediaan layanan ini.

Pernyataan 18	Derajat Rekomendasi
Pada pasien skizofrenia dilakukan psikoedukasi	A

- b) Layanan Dukungan untuk Kembali Bekerja atau Sekolah Layanan dukungan ketenagakerjaan berbeda dari layanan rehabilitasi vokasi dalam hal memberikan bantuan dalam mencari dan mempertahankan pekerjaan yang kompetitif, bersama dengan pelatihan kerja, dukungan pekerjaan yang melekat, dan perawatan kesehatan mental. Pendekatan rehabilitasi vokasi berfokus pada pelatihan sebelum penempatan kerja dan lebih menekankan pada penempatan di pekerjaan transisi atau shelter, daripada pekerjaan yang kompetitif. Bagi individu yang memprioritaskan kemajuan pendidikan sebelum bekerja, layanan pendidikan yang didukung dapat disediakan. Dari pendekatan untuk pekerjaan yang didukung, sebagian besar studi melibatkan penempatan dan dukungan individu. Selain fokus pada pencapaian cepat dari pekerjaan yang kompetitif, *Individual Placement and Support* (IPS) menekankan preferensi pasien dalam jenis pekerjaan yang dicari, sifat layanan yang diberikan, dan penjangkauan yang terjadi dengan calon pemberi kerja. Preferensi pasien juga memandu apakah akan mengungkapkan keberadaan penyakit kejiwaan kepada pemberi kerja. Layanan ditawarkan kepada siapa saja yang tertarik, tanpa kriteria pengecualian untuk partisipasi. Prinsip IPS termasuk dukungan pekerjaan jangka panjang individual dan integrasi terapi okupasi dengan tim klinis. Layanan rehabilitasi vokasi juga mengembangkan hubungan dengan pengusaha komunitas dan memberikan konseling manfaat yang dipersonalisasi kepada peserta. Bukti secara konsisten menunjukkan bahwa pekerjaan yang didukung dengan tingkat pekerjaan kompetitif yang lebih besar daripada pekerjaan transisional atau pelatihan

pravokasi, meskipun pelatihan pravokasi lebih unggul daripada tidak ada intervensi kejuruan sama sekali.

Di antara individu yang menerima pekerjaan yang didukung, faktor yang mungkin terkait dengan kemungkinan keberhasilan yang lebih besar termasuk gejala yang lebih ringan, tingkat fungsi kognitif yang lebih tinggi (misalnya, atensi, memori, fungsi eksekutif, kecepatan psikomotor), keberhasilan kerja yang lebih besar di masa lalu, tingkat pencapaian pendidikan yang lebih tinggi, dan minat yang lebih besar untuk mendapatkan pekerjaan. Dukungan sebaya dan dukungan dari keluarga dan orang lain di jaringan sosial pasien juga dapat dikaitkan dengan hasil yang lebih baik. Bahkan ketika individu tidak mengalami kesuksesan awal dengan pekerjaan yang didukung, penambahan remediasi kognitif dapat meningkatkan hasil.

Pernyataan 19	Derajat Rekomendasi
Pada pasien skizofrenia dilakukan dukungan vokasional agar bisa kembali bekerja atau sekolah	B

c) *Assertive Community Treatment (ACT)<sup>(6)</sup>*

*Assertive Community Treatment (ACT)* atau program pengobatan komunitas asertif, adalah pendekatan berbasis tim multidisiplin, dimana pasien menerima perawatan individual di luar fasilitas klinis formal. Dengan demikian, individu dapat dilibatkan di rumah mereka, tempat kerja, atau lokasi komunitas lainnya. Kesinambungan perawatan menjadi diperkuat karena individu bekerja dengan tim yang memiliki ketersediaan 24 jam dalam 7 hari. Anggota tim biasanya terdiri dari dokter yang memiliki kompetensi di bidang kedokteran jiwa, perawat, dan pekerja sosial atau manajer kasus, serta dapat melibatkan dukungan sebaya, vokasi, dan dokter dengan kompetensi di bidang penyalahgunaan zat.

Fitur lain dari ACT termasuk penyediaan perawatan bersifat personal dan fleksibel yang memenuhi kebutuhan dan preferensi pasien tanpa batas waktu atau kendala lain yang dihadapi di layanan. Khususnya di daerah rural, beberapa tim ACT memperkuat kunjungan tatap muka dengan kunjungan telepsikiatri. Tim ACT juga bekerja dengan jumlah individu yang lebih sedikit sehingga tim ini mampu melakukan kunjungan yang sering dan pendekatan perawatan yang lebih personal dan komprehensif. Untuk alasan tersebut, ACT sering digunakan pada individu yang memiliki riwayat keterlibatan yang buruk dengan layanan yang menyebabkan sering kambuh atau gangguan sosial (misalnya dengan contoh namun tidak terbatas pada kondisi tersebut tunawisma; kesulitan hukum, termasuk penjara), meskipun juga dapat digunakan untuk individu yang lebih terlibat tetapi masih memiliki tingkat pemanfaatan layanan yang tinggi. Banyak individu yang dirujuk untuk ACT juga berisiko untuk kepatuhan yang buruk dan dapat mengambil manfaat dari pertimbangan obat antipsikotik LAI.

Dalam hal hambatan implementasi, ketersediaan program ACT seringkali terbatas. Pendanaan program ini dapat menjadi tantangan karena sifat komprehensif dan multidisiplin layanan ACT tidak selaras dengan model pembayaran dalam sistem pemberian perawatan kesehatan. Efektivitas layanan ACT bergantung pada tingkat ketiautan yang tinggi terhadap standar program ACT dan ini membutuhkan pelatihan, pendampingan, kolaborasi, dan konsultasi yang berkelanjutan dengan individu yang ahli dalam implementasi ACT. Perhatian terhadap luaran dan budaya organisasi juga penting dalam memberikan pendekatan berbasis tim yang hangat, fleksibel, pragmatis, kolaboratif, dan mendukung pemulihan pasien.

Pernyataan 20	Derajat Rekomendasi
Pada pasien skizofrenia dengan tingkat keterlibatan yang buruk dengan fasilitas layanan kesehatan sehingga sering kambuh atau dengan masalah sosial mendapatkan pendekatan asertif komunitas	B

d) Intervensi Keluarga

Aspek penting dari perawatan psikiatri yang baik adalah keterlibatan anggota keluarga, orang yang mendukung, dan individu lain yang memainkan peran kunci dalam kehidupan pasien. Selain pasangan, orang tua, anak-anak, atau kerabat biologis atau nonbiologis lainnya, individu tersebut mencakup orang-orang yang tinggal bersama pasien, pasangan intim, dan teman dekat yang merupakan bagian integral dari jaringan dukungan pasien. Individu tersebut memperoleh manfaat dari diskusi tentang diagnosis dan penanganan skizofrenia, dukungan yang tersedia, serta cara merencanakan dan mendapatkan bantuan saat krisis. Tujuan lainnya adalah membantu individu memperbaiki atau memperkuat hubungan dengan keluarga dan anggota lain dalam sistem pendukungnya. Intervensi keluarga dilakukan secara sistematis, bukan sekadar memberikan informasi, dan menekankan pada rencana masa depan daripada membahas peristiwa masa lalu. Intervensi keluarga yang disarankan dalam pernyataan pedoman ini tidak hanya keterlibatan dasar yang dilakukan keluarga dan edukasi penyakit yang penting untuk perawatan klinis yang baik. Namun termasuk pendekatan terstruktur untuk pemecahan masalah, pelatihan tentang cara mengatasi gejala penyakit, bantuan untuk meningkatkan komunikasi keluarga, penyediaan dukungan emosional, dan strategi untuk mengurangi stres dan meningkatkan jaringan dukungan sosial. Intervensi keluarga dapat menjadi sangat penting di awal perjalanan skizofrenia dan juga dapat membantu selama fase pengobatan mana pun.

Sebagian besar pasien menginginkan keluarga untuk terlibat dalam pengobatan mereka. Namun demikian, ketika pasien tidak menginginkan orang tertentu untuk terlibat dalam perawatannya, tenaga medis dapat mendengarkan informasi yang diberikan oleh individu tersebut, dan informasi rahasia terkait pasien tidak diberikan kepada individu tersebut. Meskipun beberapa profesional kesehatan mungkin tidak yakin tentang aspek hukum atau peraturan dalam berbagi informasi, informasi umum yang tidak spesifik untuk pasien tetap dapat diberikan (misalnya, pendekatan umum untuk pengobatan, informasi umum tentang obat-obatan dan efek sampingnya, dukungan yang tersedia dan bantuan darurat).

Intervensi keluarga yang telah diteliti mencakup berbagai format dan pendekatan. Intervensi mungkin melibatkan atau tidak melibatkan pasien dan dapat dilakukan dengan satu keluarga atau multi-keluarga. Dalam hal pendekatan, beberapa intervensi keluarga fokus pada psikoedukasi, sedangkan intervensi lain menggabungkan elemen pengobatan lain (misalnya, wawancara motivasi, penetapan tujuan, intervensi kognitif-perilaku, terapi keluarga perilaku, kelompok pendukung, pengembangan jaringan sosial, pelatihan komunikasi, bermain peran, manajemen stres, pelatihan relaksasi). Mengingat keragaman pilihan untuk intervensi keluarga, pemilihan pendekatan khusus harus mempertimbangkan preferensi pasien dan keluarga bekerja sama dengan dokter.

Manfaat intervensi keluarga termasuk pengurangan gejala inti penyakit dan pengurangan kekambuhan, termasuk rawat inap ulang. Beberapa penelitian juga menunjukkan manfaat bagi anggota keluarga seperti pengurangan tingkat beban dan distres atau peningkatan hubungan di antara anggota keluarga. Bukti menunjukkan bahwa manfaat intervensi keluarga paling besar ketika lebih dari 10 sesi pengobatan diberikan selama setidaknya 7 bulan.

*Intervensi Family-to-Family* yang dilakukan *National*

Alliance on Mental Illness menunjukkan manfaat yang signifikan dengan menggunakan program 12 minggu yang terdiri dari sesi mingguan masing-masing 2-3 jam.

Hambatan umum untuk mengimplementasikan intervensi keluarga berkaitan dengan ketersediaan program. Hambatan tambahan termasuk kendala anggota keluarga (misalnya, jadwal kerja, akses transportasi, pengasuhan anak, masalah kesehatan) yang dapat membatasi kemampuan mereka untuk sering terlibat dalam sesi keluarga. Hambatan implementasi lainnya seperti hambatan organisasi dan klinisi, misalnya keterbatasan waktu dan biaya, juga kurangnya pemahaman akan potensi manfaat intervensi keluarga.

Pernyataan 21	Derajat Rekomendasi
Pasien skizofrenia yang memiliki keluarga dilakukan intervensi keluarga	A

e) Manajemen Cegah Kambuh

Program pelatihan manajemen diri mengatasi penyakit telah diterapkan dalam membantu mengatasi banyak kondisi kronis dan dirancang untuk meningkatkan pengetahuan tentang penyakit seseorang dan manajemen gejalanya. Tujuannya termasuk mengurangi risiko kekambuhan, mengenali tanda-tanda kekambuhan, mengembangkan rencana pencegahan kekambuhan, dan meningkatkan keterampilan coping untuk mengatasi gejala yang persisten, dengan tujuan meningkatkan kualitas hidup dan fungsi sosial dan pekerjaan. Dari studi yang ada, pelatihan manajemen diri umumnya diberikan dalam pengaturan kelompok dengan sesi masing-masing 45–90 menit, dan jumlah sesi intervensi berkisar antara 7 hingga 48 sesi. Bukti menunjukkan hasil lebih baik pada pasien yang berpartisipasi dalam setidaknya 10 sesi intervensi manajemen diri. Sesi manajemen diri umumnya difasilitasi oleh dokter, namun sesi yang dipandu oleh dukungan sebaya juga sering digunakan. Beberapa penelitian telah

menggunakan intervensi yang ditargetkan secara individual, baik tatap muka atau melalui format berbasis komputer. Pendekatan manajemen diri juga telah digunakan untuk mengatasi kondisi medis yang terjadi bersamaan pada individu dengan penyakit mental yang berat, termasuk skizofrenia, dengan manfaat yang mencakup peningkatan aktivasi pasien dan kualitas hidup terkait kesehatan.

Intervensi pemulihan juga dikembangkan untuk menumbuhkan tekad diri pasien sesuai dengan tujuan, kebutuhan, dan kekuatan pribadi pasien. Pendekatan ini mencakup pengembangan keterampilan manajemen diri, psikoedukasi, dan intervensi berbasis rekan. Selain itu, terdapat kegiatan yang memungkinkan peserta berbagi pengalaman, menerima dukungan, mempelajari strategi keberhasilan, dan mengambil langkah menuju pencapaian pribadi. Studi menunjukkan bahwa intervensi ini dapat meningkatkan pemulihan, harapan, pemberdayaan pada orang dengan gangguan jiwa (ODGJ).

Hambatan paling umum untuk menerapkan pernyataan pedoman ini adalah ketersediaan program yang mengembangkan keterampilan manajemen diri dan meningkatkan pemulihan berorientasi personal atau pribadi.

Pernyataan 22	Derajat Rekomendasi
Pasien skizofrenia mendapatkan intervensi pencegahan kekambuhan untuk mencapai pemulihan	A

f) Remediasi Kognitif

Pendekatan remediasi kognitif bertujuan mengatasi gangguan kognitif pada skizofrenia agar fungsi dan kualitas hidup penderita meningkat. Berbagai pendekatan remediasi kognitif telah digunakan, umumnya dalam format kelompok atau berbasis komputer, untuk meningkatkan kemampuan kognitif seperti atensi, memori,

fungsi eksekutif, kognisi sosial, dan metakognisi. Beberapa program telah difokuskan pada peningkatan fleksibilitas kognitif (misalnya, pergeseran set kognitif), memori kerja (misalnya, pengurutan, multitasking, memori-tunda), dan perencanaan (misalnya, pengurutan dan chunking), sedangkan pendekatan meta-kognitif telah berusaha untuk mengajarkan pasien bagaimana dan kapan strategi tertentu yang melewati keterbatasan kognitif tertentu dapat digunakan. Beberapa program menambahkan aspek keterampilan sosial dan komunikasi ke elemen remediasi neurokognitif.

Meskipun ada variabilitas dalam format program dan bias atas interpretasi bukti, remediasi kognitif menghasilkan peningkatan kognisi, gejala, dan fungsi pada individu dengan skizofrenia, setidaknya dalam jangka pendek. Meskipun studi tindak lanjut jangka panjang remediasi kognitif tidak tersedia pada individu dengan skizofrenia, data dari lansia sehat menunjukkan perbaikan jangka panjang sebagai hasil dari pelatihan kognitif. Efek menguntungkan atas luaran psikososial tampak sangat kuat ketika remediasi kognitif digunakan sebagai komponen atau tambahan untuk bentuk lain dari rehabilitasi psikiatri daripada diberikan sebagai intervensi yang berdiri sendiri.

Hambatan utama untuk menggunakan remediasi kognitif terkait dengan ketersediaan program. Pemberian remediasi kognitif secara online dapat menjadi salah satu cara untuk mengatasi hambatan ini.

<b>Penyataan 23</b>	<b>Derajat Rekomendasi</b>
Pasien skizofrenia mendapatkan intervensi remediasi kognitif	B

g) Pelatihan Keterampilan Sosial

Pelatihan keterampilan sosial dalam pengobatan skizofrenia dapat meningkatkan fungsi sosial, memperbaiki gejala initial penyakit, dan gejala negatif lebih dari yang

dapat dilakukan dengan perawatan biasa. Pengurangan tingkat kekambuhan, termasuk tingkat rawat inap kembali, juga telah dicatat dalam beberapa penelitian. Pelatihan keterampilan sosial memiliki tujuan menyeluruh untuk meningkatkan keterampilan interpersonal dan sosial, dapat disampaikan dengan menggunakan sejumlah pendekatan termasuk pelatihan keterampilan kognitif-perilaku, sosial-kognitif, interpersonal, dan fungsional adaptif. Pelatihan keterampilan sosial disampaikan dalam format kelompok dan mencakup pekerjaan rumah untuk memfasilitasi perolehan keterampilan. Contoh teknik yang dapat digunakan dalam pelatihan keterampilan sosial termasuk pendekatan bermain peran, pemodelan, dan umpan balik untuk meningkatkan interaksi interpersonal; latihan berorientasi perilaku untuk asertif, tanggapan kontekstual yang sesuai, dan komunikasi verbal dan nonverbal; serta instruksi dan praktik dengan persepsi sosial dan emosional. Teknik-teknik ini ditujukan untuk menghasilkan perbaikan dalam perilaku sosial yang khas seperti melakukan kontak mata, tersenyum pada waktu yang tepat, secara aktif mendengarkan orang lain, dan mempertahankan percakapan.

Seperti intervensi psikososial lainnya, ketersediaan pelatihan keterampilan sosial merupakan hambatan umum untuk inkorporasi ke dalam pengobatan.

Pernyataan 24	Derajat Rekomendasi
Pasien skizofrenia yang mendapatkan latihan keterampilan sosial untuk meningkatkan fungsi sosial mereka	B

h) Psikoterapi Suportif

Psikoterapi suportif umumnya merupakan bagian dari rencana perawatan pada individu dengan skizofrenia yang tidak menerima mode psikoterapi lain (misalnya, CBTp). Karena bukti yang terkait dengan manfaatnya terbatas, psikoterapi suportif tidak boleh didahulukan daripada

perawatan psikososial berbasis bukti lainnya (misalnya, CSC, CBTp, psikoedukasi). Jika dibandingkan dengan pengobatan seperti biasa, tidak ada keuntungan yang terlihat pada psikoterapi suportif dalam hal fungsi global atau sosial, namun temuan ini sulit untuk ditafsirkan mengingat seringnya penggunaan teknik psikoterapi suportif sebagai bagian dari perawatan biasa. Jika dibandingkan dengan psikoterapi yang berorientasi-tilikan, sejumlah kecil penelitian awal menunjukkan bahwa psikoterapi suportif mungkin terkait dengan hasil yang lebih baik dalam keterampilan coping, kepatuhan pengobatan dan kekambuhan.

Fokus psikoterapi suportif adalah berbasis realitas dan berpusat pada masa kini bertujuan membantu pasien mengatasi gejala, meningkatkan keterampilan adaptif, dan meningkatkan harga diri, meskipun deskripsi tujuan psikoterapi suportif bervariasi. Contoh teknik yang digunakan untuk mendorong tujuan ini termasuk penentraman; memuji; dorongan; penjelasan; klarifikasi; membingkai ulang (re-framing); panduan; saran; dan penggunaan gaya komunikasi percakapan yang tidak konfrontatif. Banyak elemen umum yang telah diidentifikasi dalam psikoterapi yang efektif, termasuk aliansi terapeutik positif, juga merupakan bagian integral dari psikoterapi suportif. Biasanya, psikoterapi suportif dilakukan bersamaan dengan manajemen pengobatan pada frekuensi yang dapat bervariasi dari mingguan hingga tiap beberapa bulan tergantung pada kebutuhan pasien.

Pernyataan 25	Derajat Rekomendasi
Pasien skizofrenia mendapatkan psikoterapi suportif	A

- i) Terapi Neurostimulasi
  - Terapi Kejang Listrik (*Electroconvulsive therapy ECT*)  
Terapi Kejang Listrik, baik sebagai terapi tunggal atau terapi tambahan obat antipsikotik, menghasilkan

peningkatan perbaikan global dan tingkat perbaikan gejala yang lebih cepat daripada ECT sham atau placebo pada orang dengan skizofrenia. ECT memiliki peran khusus dalam pengelolaan skizofrenia yang resisten terhadap pengobatan. Sebuah percobaan kecil acak terkontrol ECT pada skizofrenia yang resisten terhadap pengobatan tidak menemukan keuntungan yang jelas untuk ECT aktif, tetapi penelitian terbuka menunjukkan bahwa menambahkan ECT ke agen antipsikotik adalah strategi yang aman dan berpotensi berguna untuk orang dengan skizofrenia yang resisten terhadap pengobatan. Kombinasi ECT dengan klozapin mungkin bermanfaat khusus bagi orang-orang yang memiliki respons yang tidak memadai terhadap klozapin saja.

Pernyataan 26	Derajat Rekomendasi
Pemberian TKL di fase akut (TKL-indeks) dikombinasikan dengan obat antipsikotik ketika respon klinis yang cepat merupakan prioritas yang mendesak	A
Penambahan TKL dipertimbangkan pada skizofrenia resisten pengobatan dengan respon yang tidak adekuat terhadap klozapin	A
Pemberian ECT berkepanjangan tanpa pengukuran perbaikan tidak direkomendasikan pada skizofrenia, biasanya respon terjadi dalam 12 terapi.	A
Penempatan elektroda bisa di unilateral kanan, bifrontal atau bitemporal pada terapi skizofrenia	A
Secara umum, TKL unilateral diberikan 3-6 kali ambang kejang. TKL bitemporal dan bifrontal diberikan pada 1.5 kali ambang kejang	A
Jika TKL-indeks efektif, pertimbangkan pemberikan TKL-kontinua setidaknya 6 bulan, kombinasi dengan antipsikotik. TKL seharusnya diberikan mingguan selama 1 bulan, selanjutnya tiap 2 minggu, dengan fleksibilitas berdasarkan respondan efek samping	A

Pernyataan 26	Derajat Rekomendasi
Sebuah skala penilain harus dipakai untuk menilai keparahan gejala baseline, respon selama TKL dan luaran setelah TKL selesai	A

- Stimulasi Magnetik Repetitif Transkranial

Dalam Cochrane Tinjauan Sistematik dari 41 RCT pada skizofrenia atau gangguan skizoafektif, stimulasi magnetik transkranial temporoparietal (TMS) dibandingkan dengan TMS sham atau lainnya menunjukkan peningkatan status global pada skala CGI (MD= -0,5, 95% CI -0,76 hingga -0,23) dan gejala positif pada skala PANSS (MD= -6,09, 95% CI -10,95 hingga -1,22).

Efektivitas hasil rTMS pada skizofrenia resisten pengobatan yang masih beragam. Hal ini dikarenakan terdapat beberapa literatur yang menyatakan bahwa terapi rTMS efektif terhadap perbaikan gejala, sedangkan artikel lainnya menyatakan hal sebaliknya. Ketidakkonsistenan di antara hasil beberapa literatur ini disebabkan oleh tata laksana rTMS dilakukan pada regio otak yang berbeda. Oleh karena itu, laporan terkait efektivitas rTMS masih inkonklusif.

Lain halnya dengan efektivitas, profil keamanan terapi ini secara konsisten dilaporkan dari keempat literatur yang sudah ditelaah bahwa penggunaan rTMS dianggap nyaman dan *well-tolerated* oleh pasien. Efek samping rTMS dilaporkan sangat jarang dan tidak berbahaya, seperti pusing yang dapat membaik dengan pemberian analgesik.

Penggunaan rTMS dinilai aman dan *self-tolerated* sehingga dapat direkomendasikan untuk diberikan kepada pasien skizofrenia resisten obat dengan memperhatikan metode pelaksanaan serta efek samping yang mungkin muncul. Penggunaan rTMS dapat dilakukan di *temporo-parietal junction* otak kiri

serta korteks dorsolateral prefrontal karena dinilai efektif terhadap pasien skizofrenia resisten obat. Selain itu, masih diperlukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih banyak agar penggunaan terapi ini dapat terbukti efektif pada pasien skizofrenia resisten obat.

Pernyataan 27	Derajat Rekomendasi
Pasien skizofrenia dengan halusinasi auditorik resisten pengobatan dan gejala negatif menetap diberikan tambahan terapi rTMS	C

- Stimulasi Langsung Listrik Transkranial (Trans Direct Cranial Stimulation *tDCS*)

Sebuah meta-analisis dari 10 RCT tidak menemukan efek stimulasi arus searah transkranial dibandingkan dengan sham pada halusinasi pendengaran, gejala positif atau gejala negatif pada skizofrenia atau gangguan skizoafektif.

#### b. Farmakologis

Komponen penting pada pengobatan skizofrenia adalah obat antipsikotik. Pemilihan antipsikotik tergantung pada banyak faktor. Sebelum memulai pengobatan dengan obat antipsikotik, dokter menanyakan preferensi pasien, meninjau riwayat respons terhadap pengobatan sebelumnya, dan mendiskusikan manfaat, risiko, serta perbandingannya dengan pilihan tata laksana lain. Pasien mungkin menginginkan anggota keluarga atau orang lain yang mendukung pengobatannya untuk terlibat dalam diskusi ini. Kedalaman diskusi akan ditentukan oleh kondisi pasien. Pada pasien yang gelisah dan pasien dengan gangguan proses pikir, hubungan terapeutik antar pasien dan dokter akan kuat jika dokter dan pasien dapat mengidentifikasi gejala target (seperti kecemasan, kurang tidur, halusinasi dan delusi) yang secara subjektif menyulitkan pasien dan antipsikotik dapat memperbaiki gejala tersebut. Dengan menjelaskan kemungkinan efek samping akut, seperti pusing, sedasi, atau gelisah, membantu pasien mengenali

dan melaporkan efek samping, sekaligus menjaga hubungan terapeutik.

Pasien skizofrenia sering mengalami gangguan atensi dan kognitif yang dapat memburuk saat eksaserbasi akut. Oleh karena itu, penting untuk berulang kali membahas identifikasi gejala target serta efek samping akut dan jangka panjang selama proses terapi.

<b>Pernyataan 5</b>	<b>Derajat Rekomendasi</b>
Pasien skizofrenia diobati dengan obat antipsikotik dan dipantau efektivitas dan efek sampingnya	A

Meskipun respons dan tolerabilitas obat antipsikotik dapat berbeda pada setiap individu, tidak ada bukti kuat bahwa satu obat antipsikotik selalu lebih efektif dibandingkan yang lain, kecuali klozapin. Pemilihan antipsikotik dilakukan melalui diskusi dengan pasien mengenai manfaat, efek samping, dan preferensi mereka. Pertimbangan lainnya meliputi riwayat respons terhadap pengobatan, profil efek samping, kondisi kesehatan yang dapat dipengaruhi obat, serta faktor lain seperti ketersediaan sediaan, potensi interaksi obat, dan karakteristik farmakologis seperti terlihat pada Tabel 9.

Tabel 9. Obat Antipsikotik: Sediaan oral, injeksi intra muskular jangka-pendek dan pertimbangan dosis

<b>Obat Antipsikotik</b>	<b>Formulasi (dosis dalam mg, kecuali ada sediaan lain)</b>	<b>Dosis inisial (mg/hari)</b>	<b>Kisaran dosis tipikal (mg/hari)</b>	<b>Dosis maksimum per hari (mg/hari)</b>	<b>Catatan<sup>d,e,f,g</sup></b>
Klorpromazin	Tablet: 10, 25, 50, 100, 200 Injeksi masa kerja cepat (HCl): 25/mL (1mL, 2 mL)	25 – 100	200 - 800	Oral: 1,000 – 2,000	Dosis IM biasanya 25-50 mg per kuadran luar atas gluteal dengan maksimum 200 mg / hari. Jangan menyuntikkan secara subkutan. Gunakan dosis IM yang jauh lebih rendah daripada dosis oral karena metabolisme lintas pertama oral cukup signifikan.
Flufenazin	Tabel: 1, 2.5, 5, 10	2.5 - 10	6 - 20	Oral: 40 Intramuskular (IM): 10	Dosis IM kerja pendek adalah 33% -50% dari dosis oral. Encerkan

<b>Obat Antipsikotik</b>	<b>Formulasi (dosis dalam mg, kecuali ada sediaan lain)</b>	<b>Dosis inisial (mg/hari)</b>	<b>Kisaran dosis tipikal (mg/hari)</b>	<b>Dosis maksimum per hari (mg/hari)</b>	<b>Catatan<sup>d,e,f,g</sup></b>
	Konsentrat oral: 5/mL (120 mL) Elixir: 2.5/5 mL (60 mL) Injeksi masa kerja cepat (HCl): 2.5/mL (10 mL)				konsentrat oral segera sebelum digunakan untuk memastikan palatabilitas dan stabilitas.
Haloperidol	Tabel: 0.5, 1, 2, 5, 10, 20 Konsentrat oral: 2/mL (5 mL, 15 mL, 120 mL) Injeksi masa kerja cepat (laktat): 5/mL (1 mL, 10 mL)	1 - 15	5 - 20	Oral: 100 IM: 29	Dosis IM 2 – 5 mg dapat diberikan setiap 4 – 8 jam.
Loxapin	Kapsul: 5, 10, 25, 50 Inhalasi yang diaktifkan oleh napas aerosol bubuk: 10	20	60 – 100 <sup>h</sup>	Oral: 250 Aerosol: 10	Formulasi inhalasi oral untuk mengatasi agitasi memerlukan program REMS karena berpotensi menimbulkan bronkospasme.
Molindon	Table: 5, 10, 25	50 - 74	30 – 100 <sup>h</sup>	225	
Perperazin	Tablet: 2, 4, 8, 16	8 - 16	8 - 32	64	Metabolisme CYP2D6 yang buruk akan memiliki konsentrasi darah yang lebih tinggi.
Pimozide	Tablet: 1,2	0.5 - 2	2 - 4	10	Pimozide tidak memiliki indikasi FDA untuk skizofrenia tetapi terkadang digunakan tanpa label atau untuk mengobati gangguan delusi seperti parasitosis delusi. Hindari penggunaan bersama penginduksi atau inhibitor CYP1A2 atau CYP3A4. Lakukan genotipe CYP2D6 jika digunakan dosis lebih

<b>Obat Antipsikotik</b>	<b>Formulasi (dosis dalam mg, kecuali ada sediaan lain)</b>	<b>Dosis inisial (mg/hari)</b>	<b>Kisaran dosis tipikal (mg/hari)</b>	<b>Dosis maksimum per hari (mg/hari)</b>	<b>Catatan<sup>d,e,f,g</sup></b>
					dari 4 mg/hari. Pada metabolisme CYP2D6 yang buruk, jangan berikan lebih dari 4 mg/hari dan jangan meningkatkan dosis lebih awal dari 14 hari.
Thioridazin	Tablet: 10, 25, 50, 100	150 - 300	300 – 800 <sup>h</sup>	800	Penggunaan dikaitkan dengan perpanjangan QTc terkait dosis. EKG dasar dan kadar kalium serum direkomendasikan. Hindari penggunaan jika interval QTc >450 msec atau dengan penggunaan bersamaan dengan obat yang memperpanjang interval QTc atau menghambat CYP2D6. Cadangan penggunaan untuk pasien yang tidak menunjukkan respons yang dapat diterima terhadap pengobatan yang memadai dengan obat antipsikotik lainnya.
Thiothixene	Kapsul: 1, 2, 5, 10	6 - 10	15 - 30	60	Merokok dapat menurunkan kadar melalui induksi CYP1A2.
Trifluperazin	Tablet: 1, 2, 5, 10	4 - 10	15 - 20	50	Merokok dapat menurunkan kadar melalui induksi CYP1A2.
Aripiprazol	Tablet: 2, 5, 10, 15, 20, 30 Tablet, mudah hancur: 10, 15 Tablet dengan penanda yang mudah dicerna (Mycite): 2,	10 - 15	10 - 15	30	Sesuaikan dosis jika metabolisme CYP2D6 buruk atau dengan penggunaan bersamaan dengan inhibitor CYP3A4, penginduksi CYP3A4, atau inhibitor CYP2D6. Tablet dan larutan oral dapat dipertukarkan dengan basis mg per mg, hingga 25 mg. Dosis penggunaan tablet 30 mg harus ditukar dengan larutan oral 25 mg. Tablet

<b>Obat Antipsikotik</b>	<b>Formulasi (dosis dalam mg, kecuali ada sediaan lain)</b>	<b>Dosis inisial (mg/hari)</b>	<b>Kisaran dosis tipikal (mg/hari)</b>	<b>Dosis maksimum per hari (mg/hari)</b>	<b>Catatan<sup>d,e,f,g</sup></b>
	5, 10, 15, 20, 30 Larutan: 1/mL (150 mL)				disintegrasi oral (Abilify Discmelt) adalah bioekivalen dengan tablet lepas cepat (Abilify). Tablet Mycite tidak dapat dipecah atau dihancurkan.
Asenapin	Tablet, sublingual: 2.5, 5, 10	10	20	20	Pertimbangkan penyesuaian dosis pada perokok dan dengan penggunaan inhibitor CYP1A2 secara bersamaan. Jangan membelah, menghancurkan, atau menelan obat. Tempatkan obat di bawah lidah dan biarkan larut sepenuhnya. Jangan makan atau minum selama 10 menit setelah pemberian untuk memastikan penyerapan obat baik.
Asenapin	Media transdermal: 3.8 mg/24 jam, 5.7 mg/24 jam, 7.6 mg/24 jam	3.8	3.8 – 7.6	7.6	Pertimbangkan penyesuaian dosis pada perokok dan dengan penggunaan inhibitor CYP1A2 secara bersamaan. Dosis 3,8 mg/24 jam setara dengan 5 mg dua kali sehari asenapine sublingual; 7,6 mg/24 jam setara dengan 10 mg dua kali sehari asenapine sublingual. Oleskan pada kulit yang bersih, kering, dan utuh di lengan atas, punggung atas, perut, atau pinggul; memutar di sekitarnya saat menerapkan media transdermal baru. Jangan dipotong. Jangan gunakan sumber panas eksternal ke sediaan transdermal.

<b>Obat Antipsikotik</b>	<b>Formulasi (dosis dalam mg, kecuali ada sediaan lain)</b>	<b>Dosis inisial (mg/hari)</b>	<b>Kisaran dosis tipikal (mg/hari)</b>	<b>Dosis maksimum per hari (mg/hari)</b>	<b>Catatan<sup>d,e,f,g</sup></b>
Brexipiprazol	Tablet: 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4	1	2 - 4	4	Sesuaikan dosis jika metabolisme CYP2D6 buruk atau dengan penggunaan bersamaan dengan inhibitor CYP2D6 sedang/kuat, inhibitor CYP3A4 kuat, atau penginduksi CYP3A4 kuat.
Cariprazin	Kapsul: 1.5, 3, 4.5, 6	1.5	1.5 - 6	6 <sup>i</sup>	Sesuaikan dosis dengan penggunaan bersama inhibitor atau penginduksi CYP3A4 yang kuat.
Klozapin	Tablet: 25, 50, 100, 200 Tablet, mudah hancur: 12.5, 25, 100, 150, 200 Oral suspense: 50/mL (100 mL)	12.5 - 25	300 – 450 <sup>e</sup>	900	Penulis resep harus sebaiknya mengikuti persyaratan untuk CBC dan ANC dasar dan untuk pemantauan ANC sebelum dan selama pengobatan. Ketika memulai pengobatan dengan klozapin, naikkan dosis pada 25-50 mg/hari selama 2 minggu, kemudian naikkan dosis tidak lebih dari 100 mg hingga 2 kali per minggu. Untuk gangguan perawatan selama 2 hari atau lebih, mulai ulang di dosis 12,5 mg sekali atau dua kali sehari. Titrasi ulang dapat terjadi lebih cepat dibandingkan dengan pengobatan awal. Dengan penghentian pengobatan lebih dari 30 hari, rekomendasi untuk titrasi awal dan frekuensi pemantauan harus diikuti. Sesuaikan dosis dengan penggunaan bersama inhibitor CYP1A2 kuat dan dengan penginduksi CYP3A4

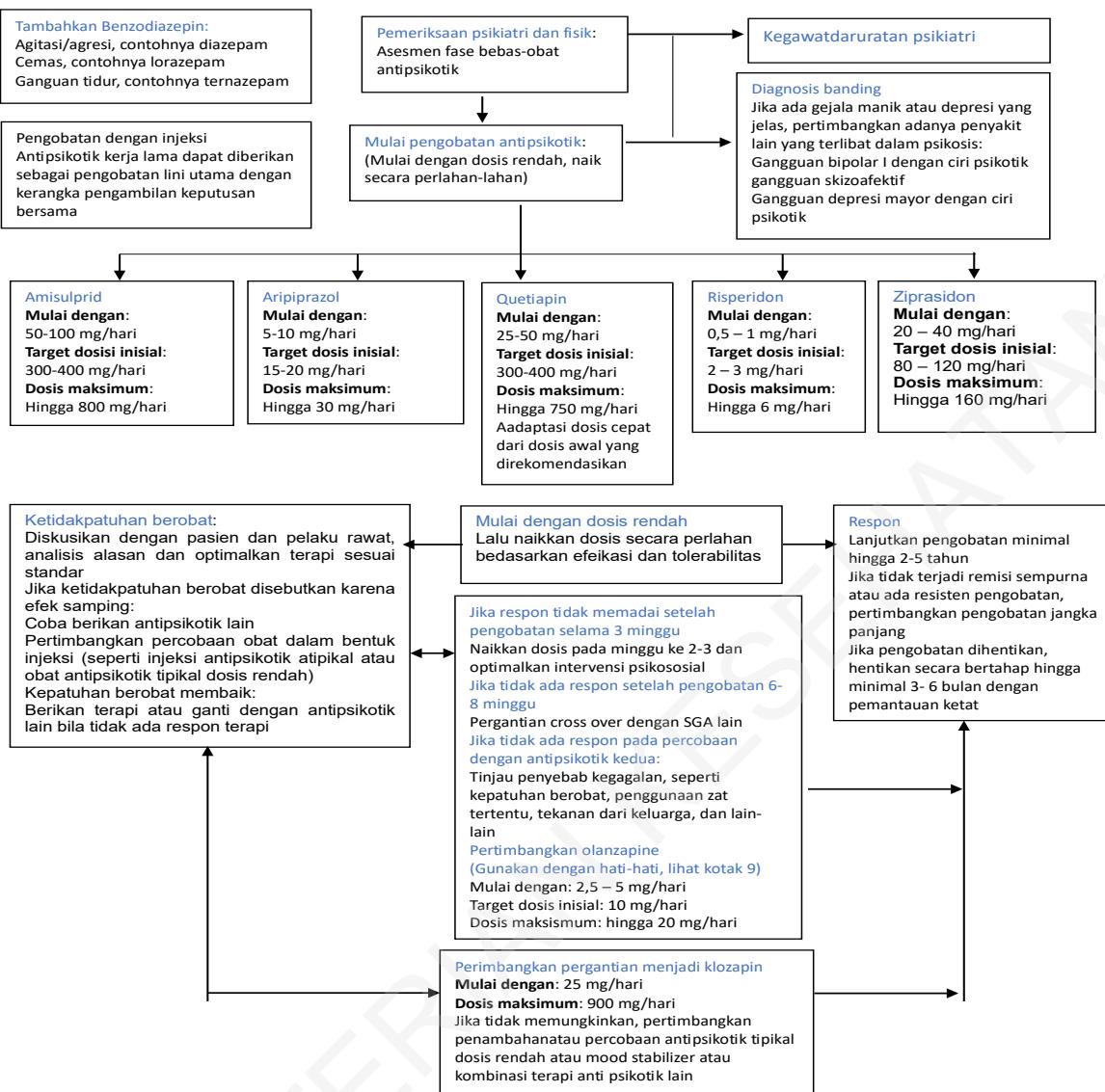
<b>Obat Antipsikotik</b>	<b>Formulasi (dosis dalam mg, kecuali ada sediaan lain)</b>	<b>Dosis inisial (mg/hari)</b>	<b>Kisaran dosis tipikal (mg/hari)</b>	<b>Dosis maksimum per hari (mg/hari)</b>	<b>Catatan<sup>d,e,f,g</sup></b>
					kuat. Merokok dapat mengurangi kadar klozapin melalui induksi CYP1A2. Tingkat klozapin dapat menjadi informasi dalam melakukan penyesuaian dosis.
Iloperidon	Tablet: 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12	2	12 - 24	24	Titrasi perlahan (peningkatan dosis tidak lebih dari 4 mg/hari). Ikuti pendekatan titrasi awal jika jeda pengobatan lebih dari 3 hari. Sesuaikan dosis dengan penggunaan bersama inhibitor kuat CYP2D6 atau CYP3A4 dan kurangi dosis hingga 50% pada metabolisme buruk CYP2D6.
Lurasidon	Tablet: 20, 40, 60, 80, 120	40	40 - 120	160	Berikan obat dengan makanan ( $\geq$ 350 kalori). Sesuaikan dosis untuk penggunaan bersamaan dengan inhibitor atau penginduksi CYP3A4 sedang hingga kuat.
Olanzapin	Tablet: 2.5, 5, 7.5, 10, 15, 20 Tablet, mudah hancur: 5, 10, 15, 20 IM kerja cepat berupa bubuk yang dapat dilarutkan: 10/2 mL	5 - 10	10 - 20	20 <sup>k</sup>	Formulasi IM kerja pendek digunakan terutama untuk agitasi, dengan dosis biasa 2,5-10 mg IM dan dosis maksimum 30 mg/hari. Berikan IM perlahan, jauh ke dalam otot. Jangan gunakan obat secara subkutan. Penggunaan olanzapine IM bersamaan dengan benzodiazepin parenteral tidak dianjurkan karena potensi sedasi berlebihan dan depresi kardiorespirasi. Perokok mungkin memerlukan dosis harian 30% lebih besar daripada bukan perokok karena induksi

Obat Antipsikotik	Formulasi (dosis dalam mg, kecuali ada sediaan lain)	Dosis inisial (mg/hari)	Kisaran dosis tipikal (mg/hari)	Dosis maksimum per hari (mg/hari)	Catatan <sup>d,e,f,g</sup>
					CYP1A2. Wanita mungkin membutuhkan dosis harian yang lebih rendah. Sekitar 40% dari dosis oral dihilangkan melalui metabolisme lintas pertama dibandingkan dengan dosis IM. Waktu paruh eliminasi IM ~1,5 kali lebih besar pada orang berusia tua. Tablet pelarut oral larut dengan cepat dalam air liur dan dapat ditelan dengan atau tanpa cairan. Olanzapine dapat diberikan dengan atau tanpa makanan/makanan.
Paliperidon	Tablet, <i>extended release:</i> 1,5, 3, 6, 9	6	3 - 12	12	Jika dosis melebihi 6 mg sehari, peningkatan 3 mg/hari direkomendasikan dengan interval lebih dari 5 hari, hingga maksimum 12 mg/hari. Menggunakan OROS; jangan membelah atau menghancurkan tablet. Penggunaan tablet <i>extended-release</i> tidak dianjurkan bila pasien ada riwayat gangguan penyempitan saluran cerna. Cangkang tablet dikeluarkan melalui tinja.
Quetiapin	Tablet, <i>immediate release:</i> 25, 50, 100, 200, 300, 400 Tablet, <i>extended release:</i> 50,	<i>Immediate release:</i> 50 <i>Extended release:</i> 300	400 - 800	800	Dosis sekali sehari untuk pelepasan yang diperpanjang dan dosis terbagi untuk <i>immediate-release</i> . Jangan membelah atau menghancurkan tablet <i>extended-release</i> . Tablet <i>immediate-release</i> sedikit dipengaruhi oleh

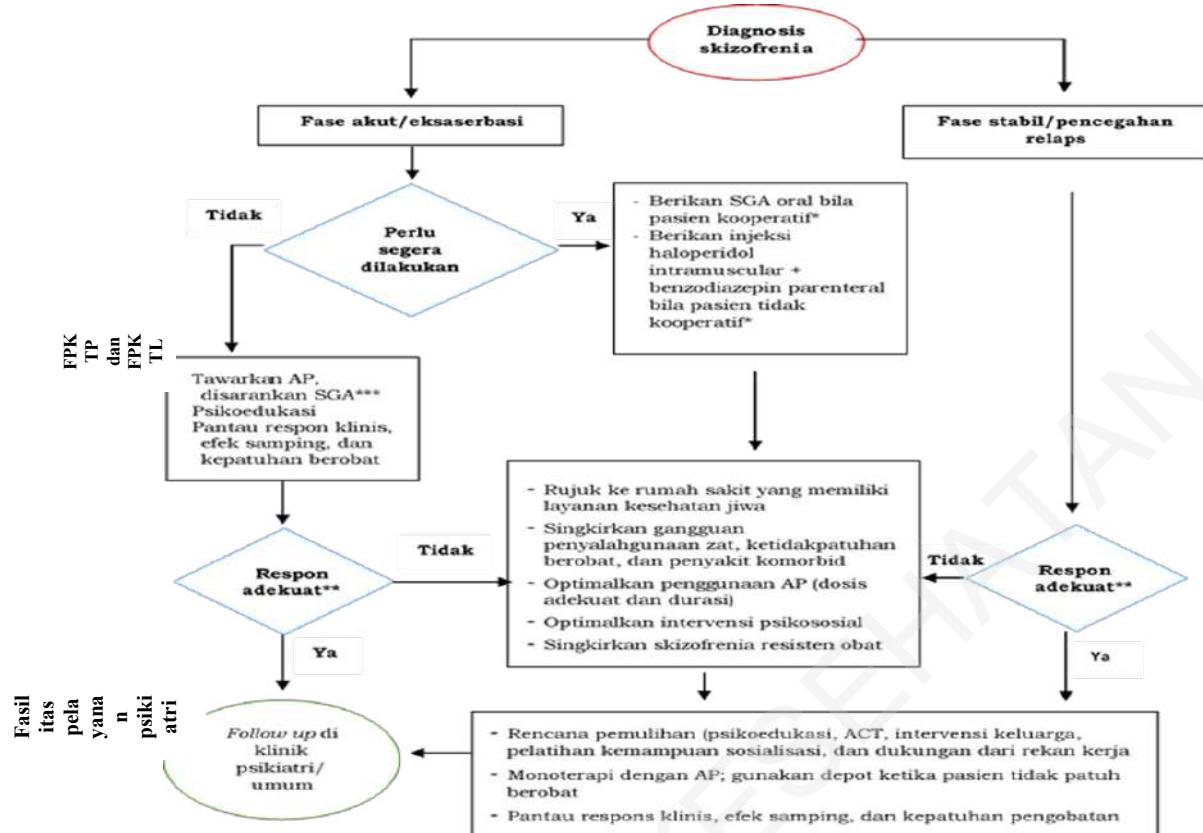
<b>Obat Antipsikotik</b>	<b>Formulasi (dosis dalam mg, kecuali ada sediaan lain)</b>	<b>Dosis inisial (mg/hari)</b>	<b>Kisaran dosis tipikal (mg/hari)</b>	<b>Dosis maksimum per hari (mg/hari)</b>	<b>Catatan<sup>d,e,f,g</sup></b>
	150, 200, 300, 400				makanan, sedangkan tablet <i>extended-release</i> dipengaruhi secara signifikan oleh makanan tinggi lemak. Berikan tablet <i>extended-release</i> tanpa makanan atau dengan <300 kalori. Retitrasi untuk kesenjangan dalam pengobatan lebih dari 1 minggu. Sesuaikan dosis untuk penggunaan bersama inhibitor atau penginduksi CYP3A4 kuat.
Risperidon	Tablet: 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4 Tablet, mudah hancur: 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4 Larutan oral: 1.mL (30 mL)	2	2 - 8	8 <sup>l</sup>	Gunakan dosis awal yang lebih rendah dan laju titrasi yang lebih lambat dengan CrCl <30 mL/menit atau gangguan hati berat ( <i>Child-Pugh</i> kelas C). Fraksi bebas risperidone meningkat pada pasien dengan gangguan hepar, dosis inisial dimulai pada 0.5 mg dengan pemberian dua kali sehari. Pasien dengan gangguan ginjal atau hati, tingkatkan interval 1 minggu atau lebih untuk dosis > 1,5 mg dua kali sehari. Sesuaikan dosis dengan penggunaan bersama penginduksi atau inhibitor CYP2D6. Periksa label untuk cairan yang kompatibel dengan larutan oral. Jangan membelah atau menghancurkan tablet. Beri tahu pasien dengan fenilketonuria bahwa tablet ini mengandung fenilalanin.

<b>Obat Antipsikotik</b>	<b>Formulasi (dosis dalam mg, kecuali ada sediaan lain)</b>	<b>Dosis inisial (mg/hari)</b>	<b>Kisaran dosis tipikal (mg/hari)</b>	<b>Dosis maksimum per hari (mg/hari)</b>	<b>Catatan<sup>d,e,f,g</sup></b>
Ziprasidon	Kapsul: 20, 40, 60, 80 Solusio dilarutkan, IM: 20	40	80 - 160	320	Berikan kapsul dengan makanan >500 kalori. Tidak ada data yang menunjukkan peningkatan efikasi pada dosis yang lebih tinggi. Lihat label untuk rekonstitusi dan penyimpanan formulasi IM. Formulasi IM kerja cepat digunakan terutama untuk agitasi, dengan dosis biasa 20 mg/hari dan dosis maksimum 40 mg/hari.

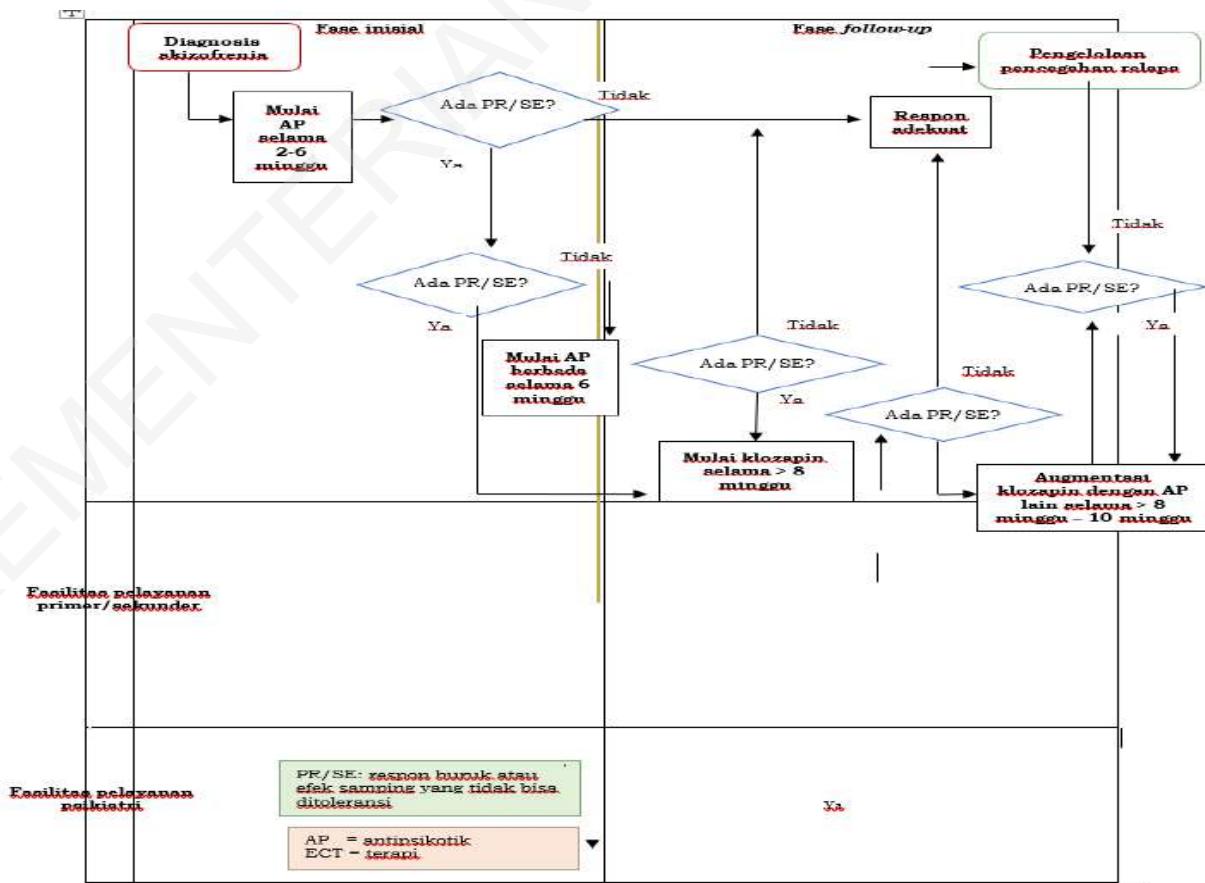
## Alur 1 Tata Laksana Farmakologi untuk Episode Pertama Psikosis Non Afektif



### Algoritme 1. Tata Laksana Skizofrenia



### Algoritme 2. Terapi Farmakologi Untuk Skizofrenia



1) Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Pemilihan Obat Antipsikotik

a) Sediaan Obat

Pilihan obat dapat dipengaruhi oleh sediaan obat yang tersedia, seperti tablet oral atau tablet yang larut dengan cepat untuk pasien yang mengalami kesulitan menelan pil atau masih ambivalen tentang pengobatan dan tidak teratur dalam menelan obatnya. Sediaan injeksi jangka panjang atau LAI (*long acting injection*) mungkin lebih disukai oleh beberapa pasien dan sangat berguna untuk pasien dengan riwayat kepatuhan yang buruk. Sediaan obat antipsikotik parenteral kerja-pendek tersedia untuk penggunaan jangka pendek pada individu yang tidak dapat minum obat oral atau kegawatdaruratan pasien agitasi akut.

b) Interaksi dan Metabolisme Obat

Perlu perhatian yang cermat atas potensi interaksi agen antipsikotik dengan obat lainnya. Saat beberapa obat diresepkan bersamaan, efek sampingnya bisa saling memperkuat (seperti sedasi, efek antikolinergik). Interaksi obat dapat mempengaruhi ketersediaan jumlah obat bebas dalam darah yang bekerja pada reseptor. Sebagian besar obat antipsikotik terikat kuat pada protein plasma, sehingga penambahan obat lain yang juga terikat protein dapat menggantikan obat tersebut. Akibatnya, proporsi obat yang tidak terikat dalam darah menjadi lebih besar. Penyebab umum dari interaksi obat-obat berkaitan dengan interaksi pada enzim metabolismik seperti enzim sitokrom P450 (CYP), UDP-glucuronosyltransferase, dan monooksigenase yang mengandung flavin.

Metabolisme obat antipsikotik di hati melalui enzim CYP telah dikenal luas. Obat dapat bersaing untuk enzim CYP yang sama atau mempengaruhi aktivitas enzim ini dengan cara menginduksi atau menghambatnya. Perubahan aktivitas enzim CYP akan mengubah tingkat metabolisme obat melalui jalur tersebut. Pada obat antipsikotik yang memiliki metabolit aktif, perubahan ini juga dapat mempengaruhi jumlah relatif metabolit aktif . Sehingga ketika pasien menggunakan beberapa obat, tenaga medis

dan tenaga kesehatan perlu memeriksa kemungkinan interaksi obat dengan menggunakan perangkat lunak interaksi obat elektronik.

Selain interaksi antarobat, berbagai faktor lain dapat mempengaruhi enzim CYP dan berdampak pada kadar obat antipsikotik dalam darah contohnya merokok (tembakau) atau ganja (marijuana) dapat menginduksi CYP1A2 dan mengakibatkan penurunan kadar obat yang dimetabolisme melalui enzim tersebut, seperti pada obat klozapin dan olanzapin. Sebaliknya, dengan penghentian merokok (baik secara sengaja atau karena pasien dirawat di fasilitas bebas-rokok), akan ada peningkatan level obat yang dimetabolisme melalui CYP1A2. Perubahan kadar obat dalam darah dapat signifikan dan mempengaruhi efektivitas maupun meningkatkan risiko toksisitas. Beberapa *phytocannabinoid* utama dalam ganja (misalnya, 9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol) dimetabolisme melalui CYP3A4, dan cannabidiol juga dapat menghambat CYP2C19.

Faktor genetik yang berperan pada aktivitas enzim metabolisme mempengaruhi kadar obat antipsikotik, proporsi relatif metabolit aktif, dan sifat farmakokinetik lainnya seperti waktu paruh obat atau metabolit aktif. Polimorfisme CYP2D6 menunjukkan variasi substansial dalam kemunculannya berdasarkan etnis di populasi dan nampaknya memiliki dampak potensi terbesar terhadap metabolisme obat antipsikotik. Polimorfisme gen 1 subfamili (ABCB1) yang mengikat ATP, mempengaruhi transportasi membran P-glikoprotein, sehingga mempengaruhi konsentrasi obat antipsikotik di otak. Pemeriksaan polimorfisme gen pada pemilihan obat antipsikotik perlu dilakukan terutama ketika dosis obat mempengaruhi efek samping pada individu poor metabolizer.

Tabel 10. Farmakokinetik dan Farmakodinamik Obat Antipsikotik Sediaan Oral dan Intra Muskuler

Obat Antipsikotik	Bioavailabilitas oral	Waktu untuk mencapai level puncak	Ikatan dengan protein	Metabolik enzim / transporter	Metabolisme	Eliminasi waktu paruh pada orang dewasa	Ekskresi	Gangguan hepar	Gangguan ginjal
Klopromazin	32%	2.8 jam	90% - 99%	CYPD (mayor), CYP1A2 (minor), substrat CYP3A4 (minor)	NOR2CPZ, NOR2CPZ SULF, dan 3-OH CPZ	Bifasik: fase inisial 2 jam, fase terminal 30 jam	Terutama ginjal (<1% sebagai obat yang tidak berubah)	Penggunaan harus hati-hati	Penggunaan harus hati-hati; tidak dapat di dialisis
Flufenazin	2.7%	Oral: 2 jam IM: 1.5 – 2 jam	99%	Substrat CYP2D6 (mayor)	7-hidroksi-flufenazin, flufenazin sulfoksida	4.5 – 16.4 jam	Ginjal dan feses; proporsi pastinya belum diketahui	Kontraindikasi dari pembuat obat	Penggunaan harus hati-hati
Haloperidol	60% - 70%	Oral: 2 – 6 jam IM: 20 menit	89% - 93%	CYP2D6 (mayor), CYP3A4 (mayor), substrat CYP1A2 (minor); 50%– 60% glukuronidasi	Haloperidol tereduksi Metabolit Hidroksiksi	14 – 47 jam	15% feses, 30% ginjal (1% sebagai obat yang tidak berubah)	Tidak perlu melakukan penyesuaian dosis	Tidak perlu melakukan penyesuaian dosis
Loxapin	99%	1.5 – 3 jam	97%	CYP1A2 (minor), CYP2D6 (minor), substrat CYP3A4 (minor); Penghambat P-glikoprotein	N-desmethyl loxapine (amoxapine), 8-hydroxyloxapinine	Bifasik: fase inisial 5 jam, fase terminal 19 jam	Ginjal dan feses	Tidak perlu melakukan penyesuaian dosis	Tidak perlu melakukan penyesuaian dosis
Molindon	Belum jelas	1.5 jam	76%	Substrat CYP2D6	Multipel	1.5 jam	Ginjal dan feses	Penggunaan harus hati-hati	Tidak perlu melakukan penyesuaian dosis
Ferfenazin	20% - 40%	Perphenazine e: 1- 3 jam 7-hidroksi-perphenazine : 2 – 4 jam	91% - 99%	CYP2D6 (mayor), CYP1A2 (minor), CYP2C19 (minor), CYP2C9 (minor), CYP3A4 (minor) substrat	7-hidroksi perfenazine (bertanggung jawab atas 70% aktivitas)	Perphenazine e: 9 - 12 jam 7-hidroksiperphenazine: 10 – 19 jam	5% feses, 70% ginjal	Kontraindikasi dari bila ada kerusakan liver	Penggunaan dengan hati-hati
Pimozid	≥ 50%	6 – 8 jam	99%	CYP1A2(mayor), CYP2D6 mayor, substrat CYP3A4 (mayor)	Aktivitas tidak diketahui: 4-bis-(4-fluorofenil) asam butirat, 1-(4-piperidil)-	55 jam	Efek primer pada ginjal	Penggunaan dengan hati-hati	Penggunaan dengan hati-hati

Obat Antipsikotik	Bioavailabilitas oral	Waktu untuk mencapai level puncak	Ikatan dengan protein	Metabolik enzim / transporter	Metabolisme	Eliminasi waktu paruh pada orang dewasa	Ekskresi	Gangguan hepar	Gangguan ginjal
					2-benzimidazolinon				
Tioridazin	25% - 33%	1 – 4 jam	96% - 99%	Substrat CYP2D6 (major) dan penghambat sedang, substrat CYP2C19 (minor)	Mesoridazine (dua kali lebih kuat dari thioridazine), sulforidazine	21 – 24 jam	Efek minimal pada ginjal	Penggunaan dengan hati-hati	Tidak perlu melakukan penyesuaian dosis
Thiothixen	~ 50%; absorpsi tidak menentu	1 – 2 jam	90%	Substrat CYP1A2 (major)	Tidak terdapat informasi	34 jam	Fese (tidak ada perubahan pada obat dan metabolisme)	Tidak perlu melakukan penyesuaian dosis	Tidak perlu melakukan penyesuaian dosis
Trifluoperazin	Absorpsi tidak menentu	1.5 - 6 jam	90% - 99%	Substrat CYP1A2 (major)	N-desmethyl trifluoperazine, 7-hydroxytrifluoperazine, dan metabolit lainnya	3 – 12 jam	Ginjal	Kontraindikasi pada kelainan hepar	Tidak perlu melakukan penyesuaian dosis
	Bioavailabilitas oral	Waktu untuk mencapai level puncak	Ikatan dengan protein	Metabolik enzim / transporter	Metabolisme	Eliminasi waktu paruh pada orang dewasa	Ekskresi	Gangguan hepar	Gangguan ginjal
Aripiprazol	87%	3 – 5 jam	99%	CYP2D6 (major), substrat CYP3A4 (major)	Dehidroaripiprazol	75 jam, 94 jam feses, 25% ginjal Dehidroaripiprazol 146 jam pada metabolisme CYP2D6 yang buruk	55% feses, 25% ginjal	Tidak perlu melakukan penyesuaian dosis	Tidak perlu melakukan penyesuaian dosis
Asenapin	35%	0.5 – 1.5 jam	95%	CYP1A2 (major), CYP2D6 (minor), substrat CYP3A4 (minor); glukuronida si oleh UGT1A4; Penghambat lemah CYP2D6	Tidak aktif: N(+)-glukuronida, N-desmetil-asenapin, dan N-desmetil-asenapin N-karbamoil glukuronida	24 jam	40% feses, 50% ginjal	Kontraindikasi pada gangguan hepar berat (kelas C Child-Pugh)	Tidak perlu melakukan penyesuaian dosis
Asenapin	Tidak dapat diterapkan	Tidak tersedia	95%	CYP1A2 (major), CYP2D6 (minor), substrat CYP3A4 (minor); glukuronida si oleh UGT1A4; Penghambat lemah CYP2D6	Tidak aktif: N(+)-glukuronida, N-desmetil-asenapin, dan N-desmetil-asenapin N-karbamoil glukuronida	24 jam	40% feses, 50% ginjal	Kontraindikasi pada gangguan hepar berat (kelas C Child-Pugh)	Tidak perlu melakukan penyesuaian dosis
Brexpiprazol	95%	4 jam	>99%	CYP3A4 (major), substrat	Tidak aktif: DM-3411	91 jam	45% feses, 25% ginjal	Gangguan sedang hingga berat (Child-Pugh)	Jika bersihkan kreatinin <60

Obat Antipsikotik	Bioavailabilitas oral	Waktu untuk mencapai level puncak	Ikatan dengan protein	Metabolik enzim / transporter	Metabolisme	Eliminasi waktu paruh pada orang dewasa	Ekskresi	Gangguan hepar	Gangguan ginjal
				CYP2D6 (mayor)				kelas B atau C: gunakan dosis maksimum 2 mg/hari pada MDD dan 3 mg/hari pada skizofrenia	m/menit: gunakan dosis maksimum 2 mg/hari pada MDD dan 3 mg/hari pada skizofrenia
Cariprazin	Tinggi	3 – 6 jam	91% - 97%	CYP3A4 (mayor), substrat CYP2D6 (minor)	Desmetil kariprazin (DCAR), didesmetil kariprazin (DDCAR)	Cariprazin: 2-4 hari DCAR: 1-2 hari DDCAR: 1-3 minggu	21% ginjal	Tidak direkomend asikan untuk kelainan berat (kelas C Child-Pugh)	Tidak direkomend asikan bila Bersih Kreatinin <30 mL/menit
Klozapin	27% - 60%	2.2 – 2.5 jam (rentang: 1-6 jam)	97%	CYP1A2 (mayor), CYP2A6 (minor), CYP2C19 (minor), CYP2C9 (minor), CYP2D6 (minor), substrat CYP3A4 (minor)	N-desmethyl-klozapin (aktif), turunan hidrosilasi dan N-oksida (tidak aktif)	4 – 66 jam (stabil pada 12 jam)	30% feses, 50% ginjal	Penurunan dosis mungkin diperlukan pada kelainan yang signifikan	Penurunan dosis mungkin diperlukan pada kelainan yang signifikan
Iloperidon	96%	2 – 4 jam	92% - 97%	CYP2D6 (mayor) substrat CYP3A4 (minor), inhibitor lemah CYP3A4	P88 095	Metabolisme luas: iloperidone 18 jam, P88 26 jam, P95 23 jam Metabolisme buruk: iloperidone 33 jam, P88 37 jam, P95 31 jam	~ 20% feses, ~50% ginjal	Kelainan sedang: gunakan obat dengan hati-hati Kelainan berat: tidak direkomend asikan	Tidak perlu melakukan penyesuaian dosis
Lurasidon	9 – 19%	1 – 3 jam	99%	Substrat CYP3A4 (mayor), inhibitor lemah CYP3A4	ID-14283, ID-14326 (aktif); ID- 20219, ID-20220 (tidak aktif)	Lurasidon 18 – 40 jam ID- 14283: 7.5 – 10 jam	~80% feses, ~9% ginjal	Kelainan sedang hingga berat (kelas B dan C Child-Pugh): gunakan dosis inisial 20 mg/jam, dosis maksimal 80 mg/hari dan 40mg/hari secara bergantian	Untuk Bersih Kreatinin <50 mL/menit: dosis inisial 20 mg/hari, dosis maksimal 80 mg/hari
Olanzapin	>57%	Oral: 6 jam IM: 15 – 46 menit	93%	CYP1A2 (mayor), substrat CYP2D6 (minor);	10-N-glukuronida, 4-N-desmetil olanzapin (tidak aktif)	30 jam	30% feses, 57% ginjal	Gunakan dengan hati-hati	Tidak hilang dengan dialisis

Obat Antipsikotik	Bioavailabilitas oral	Waktu untuk mencapai level puncak	Ikatan dengan protein	Metabolik enzim / transporter	Metabolisme	Eliminasi waktu paruh pada orang dewasa	Ekskresi	Gangguan hepar	Gangguan ginjal
				dimetabolis me melalui glukuronida si langsung					
Paliperidon	28%	24 jam	74%	P-glikoprotein / ABCB1, CYP2D6 (minor), substrat CYP3A4 (minor)	Aktivitas belum jelas: M1, M9, M10, M11, M12, M16	23 jam; 24-51 jam pada kelainan ginjal (CrCl <80 mL/menit)	11% feses, 80% ginjal	Kelainan ringan hingga sedang: tidak perlu penyesuaian Kelainan berat: belum ada penelitian	Tidak direkomend asikan untuk Bersihan Kreatinin <10 mL/menit; untuk Bersihan 10 – 49 mL/ menit dan 50 – 79 mL/menit gunakan dosis maksimal 3 mg/hari dan 6 mg/hari secara bergantian
Quetiapin	100%	<i>Immediate release:</i> 1.5 jam <i>Extended release:</i> 6 jam	83%	CYP3A4 (mayor), substrat CYP2D6 (minor)	Aktif: norquetiapin, 7-hidroksiquetiapin Tidak aktif: quetiapine sulfida (mayot), metabolit asam induk	Quetiapin: 6-7 jam Norquetiapin: 12 jam	20% feses, 73% ginjal	<i>Immediate release:</i> dosis inisial 25 mg/hari, dinaikkan menjadi 25-50 mg/hari hingga mencapai dosis efektif <i>Extended release:</i> dosis inisial 50 mg/hari, dinaikkan sampai 50mg/hari sampai dosis efektif	Tidak perlu dilakukan penyesuaian dosis
Risperidon	Absolut: 70% Tablet relative terhadap larutan oral: 94%	1 jam	90%	CYP2D6 (mayor), CYP3A4 (minor), substrat P-glikoprotein / ABCB1, N-dealkilasi (minor), inhibitor lemah CYP2D6	Aktif: 9-hidrokspiridon	Risperidon: 3 – 20 jam 9-hidrokspiridon: 21 - 30 jam	14% feses, 70% ginjal	Kelainan ringan hingga sedang (kelas A atau B Child-Pugh): turunkan dosis Kelainan berat (kelas C Child-Pugh): dosis inisial 0.5 mg dua kali sehari, peningatan dosis tidak lebih dari	Kelainan ringan hingga sedang (Bersihan Kreatinin ≥ 30 mL/menit): turunkan dosis Kelainan berat (Bersihan Kreatinin < 30 mL/ menit): dosis inisial 0.5 mg dua kali sehari,

Obat Antipsikotik	Bioavailabilitas oral	Waktu untuk mencapai level puncak	Ikatan dengan protein	Metabolik enzim / transporter	Metabolisme	Eliminasi waktu paruh pada orang dewasa	Ekskresi	Gangguan hepar	Gangguan ginjal
						0.5 mg dua kali sehari; peningkatan bisa dilakukan hingga total dosis >1.5 mg dua kali sehari selama 1 minggu atau lebih		peninggatan dosis tidak lebih dari 0.5 mg dua kali sehari; peningkatan bisa dilakukan hingga total dosis >1.5 mg dua kali sehari selama 1 minggu atau lebih	

c) Sifat Farmakokinetik

Penyerapan beberapa obat antipsikotik dipengaruhi adanya makanan di lambung. Beberapa individu mungkin melakukan penolakan makan, kesulitan dalam menyesuaikan porsi atau isi makanan yang sesuai, sehingga dapat mempengaruhi pemilihan obat-obatan ini.

Pertimbangan sifat farmakokinetik lainnya dalam pemilihan antipsikotik adalah waktu paruh obat antipsikotik. Antipsikotik dengan waktu paruh pendek diberikan dalam dosis terbagi. Berbeda dengan antipsikotik dengan waktu paruh yang mendekati 24 jam. Obat antipsikotik oral dengan waktu paruh yang lebih lama atau antipsikotik LAI (*long acting injection*) lebih disukai untuk pasien yang cenderung lupa dosis atau tidak patuh pada pengobatan. Jika waktu paruh obat antipsikotik (atau metabolit aktif) lebih lama dari 24 jam, penting untuk diperhatikan bahwa kondisi stabil mungkin tidak tercapai untuk waktu singkat. Hal ini dapat mengganggu interpretasi pasien akan respon terhadap penyesuaian dosis, misalnya manfaat terapeutik dan efek samping. Perhatian tambahan diperlukan ketika obat antipsikotik dengan waktu paruh yang panjang diberikan kepada pasien lanjut usia, pasien dengan konsumsi obat lain yang dapat mempengaruhi metabolisme obat, atau pasien dengan gangguan ginjal atau hati.

Pasien yang lebih tua sering menunjukkan perubahan fisiologis tambahan dibandingkan dengan pasien yang lebih muda, termasuk penurunan curah jantung (dan penurunan aliran darah ginjal dan hati secara bersamaan), penurunan laju filtrasi glomerulus ginjal, penurunan metabolisme hati, dan peningkatan kandungan lemak. Perubahan ini dapat mempengaruhi penyerapan, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat serta mengakibatkan efek obat yang berkepanjangan dan meningkatkan sensitivitas terhadap obat, baik dalam respon terapeutik maupun efek samping.

Tabel 11. Sifat Ikatan Reseptor Anti Psikotik

Obat Antipsikotik	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>	D <sub>4</sub>	D <sub>5</sub>	5-HT <sub>1A</sub>	5-HT <sub>2A</sub>	5-HT <sub>2C</sub>	5-HT <sub>7</sub>	H <sub>1</sub>	Musc M <sub>1</sub>	a <sub>1</sub>	a <sub>2</sub>	Catatan
Klorpromazin	+	+++	+++	++	+	0	+++	++	++	+++	++	+++	+	
Flufenazin	++	++++	++++	++	++	+	++	+	+++	++	0	+++	0	
Haloperidol	+	+++	+++	+++	+	0	++	0	+	0	0	++	0	
Loxapin	++	++	++	+++	++	0	+++	++	++	+++	+	++	0	
Molindon	0	++	++	0		0	0	0	0	0	0	0	+	
Perpenazin	++	++++	++++	++		0	+++	+	++	+++	0	++	+	
Pimozide	0	++++	+++	++		+	++	0	++++	+	+	+	+	Aktivitas sedang pada transporter dopamin
Thioridazine	++	++	+++	++	+	+	++	++	++	++	+++	+++	+	
Thiothixene	+	++++	++++	+	+	+	++	0	++	+++	0	++	0	
Trifluoperazin	+	+++	+++	++		+	++	+	+	++	+	++	0	
Aripiprazol	+	////	+++	+	0	///	+++	++	++	++	0	++	+	
Asenapine	+++	+++	++++	+++		+++	++++	++++	++++	+++	0	+++	+++	
Brexipiprazol	+	///	+++	++++		////	+++++	++	+++	++	0	+++	++++	
Cariprazin		///	++++			///	++	+	+	++	0	+		
Klozapin	+	+	+	++	+	/	+++	++	++	+++	///	+++	+	
Iloperidon	+	++	++	++	+	//	++++	++	++	+	0	+++	+++	
Lurasidon	+	+++	++	++		/	++++	+	++++	0	0	++	++	
Olanzapin	++	++	++	++	++	0	+++	++	+	+++	+++	++	+	
Paliperidon	+	+++	+++	++	++	+	++++	++	+++	+++	0	+++	++	
Quetiapin	0	+	+	0	0	/	+	0	+	+++	+	++	0	
Risperidon	+	+++	+++	+++	+	+	++++	++	+++	++	0	+++	+++	
Ziprasidon	+	+++	+++	++	+	///	++++	++++	+++	++	0	+++	+	Aktivitas lemah dari transporter norepinefrin dan serotonin

*Catatan.* ++++ = pengikatan sangat kuat ( $K_i < 1 \text{ nM}$ ); +++ = pengikatan kuat ( $1 \text{ nM} < K_i < 10 \text{ nM}$ ); ++ = pengikatan sedang ( $10 \text{ nM} < K_i < 100 \text{ nM}$ ); + = pengikatan lemah ( $100 \text{ nM} < K_i < 1.000 \text{ nM}$ ); 0 = pengikatan sangat lemah atau dapat diabaikan ( $K_i > 1.000 \text{ nM}$ ). Untuk agonis parsial, digunakan sebagai pengganti + untuk menunjukkan nilai pengikatan relatif.

*Sumber.* Latuda 2018; Lexicomp 2019; Maeda dkk. 2014; Micromedex 2019; Olten dan Bloch 2018; PDSP 2019; Procsysn dkk. 2019; Rexulti 2019; Roth dkk. 2000; Safitri 2017; Vraylar 2019

d) Profil Efek Samping Obat

Profil efek samping dari agen antipsikotik merupakan faktor penting dalam pemilihan obat. Pasien seringkali mengungkapkan kekhawatiran tentang efek samping tertentu dari pengobatan, misalnya penambahan berat badan. Efek samping tertentu seperti akatisia, penambahan berat badan, sedasi, hipotensi ortostatik, disfungsi seksual mungkin juga mempengaruhi kepatuhan pengobatan pasien serta kemampuan untuk berfungsi dalam aktivitas sehari-hari. Jika pasien memiliki kondisi fisik yang menyertai seperti diabetes, kelainan konduksi jantung, gangguan kejang, pilihan obat perlu mempertimbangkan kemungkinan perburukan kondisi kesehatan yang sudah ada sebelumnya. Individu yang lebih tua mungkin lebih sensitif terhadap beberapa efek samping obat, seperti tardif diskinesia, hipotensi ortostatik, atau efek antikolinergik obat. Obat yang memiliki risiko lebih rendah efek samping mungkin lebih disukai pasien. Sebaliknya, ada situasi dimana efek samping obat dapat membantu. Misalnya pada pasien yang kurang tidur, antipsikotik yang lebih sedatif dapat dipilih dan diberikan sebelum tidur. Terlepas dari pertimbangan awal terkait efek samping dalam pemilihan obat antipsikotik, penting untuk terus memantau efek samping saat pengobatan berlangsung dan melakukan diskusi tambahan dengan pasien tentang efek samping karena hal ini berkaitan dengan preferensi pengobatan.

Tabel 12. Obat Antipsikotik: Efek Samping Relatif dari Sediaan Oral

<b>Obat Antipsikotik</b>	<b>Akatisia</b>	<b>Parkinsonise</b>	<b>Distonia</b>	<b>Diskinesia tardif</b>	<b>Hiperprolaktinemia</b>	<b>Antikolinergik</b>	<b>Sedasi</b>	<b>Kejang</b>	<b>Orthostati k</b>	<b>Pemanjangan gelombang QT</b>	<b>Kenaikan berat badan</b>	<b>Hiperlipidemia</b>	<b>Abnormalitas glukosa</b>	<b>Catatan</b>
Antipsikotik generasi pertama														
Klopromazin	++	++	++	+++	+	+++	+++	++	+++	+++	++	+	++	
Flufenazin	+++	+++	+++	+++	+++	+	+	+	+	++	++	+	+	
Haloperidol	+++	+++	+++	+++	+++	+	+	+	+	++	++	+	+	
Loxapin	++	++	++	++	++	++	++	+	++	++	+	+	+	
Molindone	++	++	++	++	++	+	++	+	+	++	+	+	+	
Ferphenazin	++	++	++	++	++	++	++	+	++	++	++	+	+	
Pimozide	+++	+++	++	+++	+++	+	+	+++	+	+++	+	+	+	
Thioridazin	+	+	+	+	++	+++	+++	++	+++	+++	++	+	+	Retinopati pigmen; tingkat disfungsi seksual yang tinggi; hindari penggunaan jika interval QTc > 450 msec atau dengan penggunaan obat yang memperpanjang interval QTc atau menghambat CYP2D6

<b>Obat Antipsikotik</b>	<b>Akatisia</b>	<b>Parkinsonise</b>	<b>Distonia</b>	<b>Diskinesia tardif</b>	<b>Hiperprolaktinemia</b>	<b>Antikolinergik</b>	<b>Sedasi</b>	<b>Kejang</b>	<b>Ortostatis</b>	<b>Pemanjangan gelombang QT</b>	<b>Kenaikan berat badan</b>	<b>Hiperlipidemia</b>	<b>Abnormalitas glukosa</b>	<b>Catatan</b>
														secara bersamaan
Thiothixen	+++	+++	+++	+++	+++	+	+	+++	+	++	+	+	+	
Trifluoperazin	++	++	++	++	++	++	+	+	+	++	++	+	+	
Aripiprazol	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Peringatan keamanan FDA untuk gangguan kontrol impuls (seperti adiksi game, binge eating); mungkin dapat menurunkan hiperprolaktinemia dengan obat antipsikotik lain
Asenapin	++	+	++	++	++	+	++	+	++	++	++	++	++	Hipoestesi oral
Brexipiprazol	++	+	+	+	+	+	++	+	+	++	+	++	+	
Cariprazin	++	+	+	+	+	++	++	Kejang	Ortosatis	Pemanjangan gelombang QT	Kenaikan berat badan	Hiperlipidemia	Abnormalitas glukosa	Catatan
Klozapin	+	+	+	+	+	+++	++++	+	+	++	++	+	+	

<b>Obat Antipsikotik</b>	<b>Akatisia</b>	<b>Parkinsonise</b>	<b>Distonia</b>	<b>Diskinesia tardif</b>	<b>Hiperprolaktinemia</b>	<b>Antikolinergik</b>	<b>Sedasi</b>	<b>Kejang</b>	<b>Ortostatik</b>	<b>Pemanjangan gelombang QT</b>	<b>Kenaikan berat badan</b>	<b>Hiperlipidemia</b>	<b>Abnormalitas glukosa</b>	<b>Catatan</b>	
Iloperidon	+	+	+	+	++	+	++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	Umumnya terjadi peningkatan jumlah saliva, peningkatan disfungsi seksual; konstipasi berat dan mungkin ileus paralitik; demam dapat muncul pada awalnya; miokarditis (jarang); kardiomiopati dan neutropenia berat (jarang)
Lurasidon	++	++	++	++	+	+	++	+	+++	+++	++	+	++		
Olanzapin	++	++	+	+	++	++	+++	+	+	+	+	++	++	Pada beberapa pasien, kreatinin bisa meningkat	

<b>Obat Antipsikotik</b>	<b>Akatisia</b>	<b>Parkinsonise</b>	<b>Distonia</b>	<b>Diskinesia tardif</b>	<b>Hiperprolaktinemia</b>	<b>Antikolinergik</b>	<b>Sedasi</b>	<b>Kejang</b>	<b>Orthostati k</b>	<b>Pemanjangan gelombang QT</b>	<b>Kenaikan berat badan</b>	<b>Hiperlipidemia</b>	<b>Abnormalitas glukosa</b>	<b>Catatan</b>
														karena dosis meningkat
Paliperidon	++	++	++	++	+++	+	+	++	++	++	+++	+++	+++	
Quetiapin	+	+	+	+	+	++	+++	+	++	++	++	++	+	
Risperidon	++	++	++	++	+++	+	++	++	++	++	++	+++	++	
Ziprasidon	++	+	+	+	++	+	++	+	++	++	++	+	++	Ada laporan terjadinya terlepasnya iris mata saat operasi
								+	++	+++	+	+	+	

KEMENTERIAN KESATUAN  
NEGARA DAN KEDEVA  
AN

2) Inisiasi Pengobatan dengan Antipsikotik

Target pengobatan di tiap fase berbeda. Target awal pengobatan antipsikotik fase akut adalah mengurangi gejala akut untuk mengembalikan individu ke tingkat fungsi dasarnya. Sedangkan pengobatan fase rumatan bertujuan mencegah kekambuhan gejala, memaksimalkan fungsi dan kualitas hidup pasien.

Dosis awal obat akan tergantung pada faktor-faktor seperti sediaan obat, karakteristik pasien, dan apakah sebelumnya pernah mengkonsumsi antipsikotik. Sebagian besar dosis obat antipsikotik, kecuali klozapin, dapat dinaikkan relatif cepat ke tingkat terapeutik setelah dosis awal ditoleransi. Pada pasien yang sebelumnya menggunakan obat antipsikotik oral atau long action injection (LAI), pemberian dosis efektif dapat dilakukan lebih cepat.

Individu usia lebih muda yang mengalami episode pertama psikosis mungkin lebih banyak mengalami efek samping antipsikotik berupa penambahan berat badan atau efek metabolik. Hal ini dapat mempengaruhi pemilihan awal obat. Pada individu yang lebih muda, dosis obat antipsikotik awal yang lebih rendah dapat membantu meminimalkan efek samping akut dan dapat meningkatkan keinginan pasien untuk melanjutkan pengobatan. Penggunaan dosis obat awal yang lebih rendah lebih baik oleh karena respon obat akan lebih cepat pada episode pertama psikosis dan membutuhkan dosis yang lebih rendah dibanding episode berikutnya. Individu yang lebih tua, terutama mereka yang memiliki masalah kesehatan fisik dan mengkonsumsi beberapa obat bersamaan, dosis awal yang direkomendasikan adalah seperempat hingga setengah dari dosis awal orang dewasa berdasarkan pertimbangan farmakokinetik.

Terdapat penundaan antara inisiasi pengobatan dengan respon terapeutik penuh. Pasien mungkin memerlukan waktu antara 2 dan 4 minggu untuk menunjukkan respons awal dan periode waktu yang lebih lama untuk menunjukkan respons optimal pengobatan. Setelah dosis terapeutik obat antipsikotik tercapai, peningkatan dosis obat yang terlalu cepat atau terlalu dini dapat mempengaruhi tolerabilitas obat. Peningkatan dosis terlalu cepat dapat menimbulkan kesan keliru bahwa obat lebih manjur,

padahal respon yang terlihat sebenarnya terjadi karena kadar obat dalam darah baru mencapai kondisi stabil. Bukti menunjukkan bahwa pasien yang tidak mengalami minimal 20% penurunan gejala atau perbaikan dalam 2 minggu pada dosis terapeutik, kemungkinan tidak akan mencapai penurunan gejala sebesar 50% dalam 4–6 minggu berikutnya, sehingga diperlukan pemantauan status klinis pasien selama 2-4 minggu pada dosis terapeutik, kecuali pasien mengalami efek samping yang membuat tidak nyaman.

Inisiasi pengobatan dengan klozapin merupakan pengecualian dari pendekatan umum karena klozapin memerlukan titrasi dosis secara lambat untuk mengurangi risiko kejang, hipotensi ortostatik, dan sedasi berlebihan. Peningkatan dosis yang besar dan cepat dapat menyebabkan kolaps kardiovaskular dan kematian, terutama pada pasien yang juga menggunakan obat yang dapat menyebabkan depresi pernapasan seperti benzodiazepin. Dosis awal klozapin 12,5 mg sekali atau dua kali sehari dan dapat ditingkatkan menjadi 25-50 mg/hari hingga dosis target 300-450 mg/hari. Jika dibutuhkan, peningkatan dosis berikutnya dijadikan 100 mg atau kurang dalam seminggu atau dua minggu. Titrasi yang lebih lambat mungkin diperlukan untuk pasien skizofrenia episode awal, usianya lebih tua, sangat lemah, atau sensitif terhadap efek samping. Mereka dengan riwayat penyakit sistem saraf pusat, termasuk individu dengan sindrom delesi 22q11.2, juga memerlukan tingkat titrasi yang lebih lambat dan memiliki peningkatan risiko kejang pada dosis standar. Penggunaan dosis terbagi dapat mengurangi efek samping selama titrasi dosis awal, meskipun banyak pasien pada akhirnya menggunakan dosis tunggal yang diberikan sebelum tidur untuk meminimalkan sedasi siang hari dan meningkatkan kepatuhan berobat. Meskipun kemanjuran sering terlihat pada dosis 300-450 mg/hari, beberapa individu mungkin memerlukan dosis klozapin yang lebih tinggi hingga dosis harian maksimum mencapai 900 mg untuk respon yang maksimal. Dapat dilakukan pemeriksaan kadar klozapin dalam darah jika hendak melakukan penyesuaian dosis klozapin.

Pemantauan keamanan selama pengobatan dengan klozapin penting dilakukan untuk meminimalkan risiko efek samping. Risiko tertinggi neutropenia berat (hitung jenis netrofil<500/ $\mu$ L) dapat terjadi dalam 6 bulan awal pada pengobatan klozapin, sehingga setelahnya frekuensi pemantauan hitung jenis netrofil juga berkurang dengan durasi pengobatan yang lebih lama. Pada pasien yang telah berhenti minum klozapin sama sekali atau terjadi interupsi pengobatan dengan klozapin selama 30 hari atau lebih, harus mengikuti strategi titrasi dosis awal untuk klozapin dan frekuensi pemantauan dari awal lagi.

Beberapa efek samping awal yang umum dari klozapin dan obat antipsikotik lainnya yaitu sedasi, hipotensi postural, atau mual dapat membaik atau hilang setelah beberapa hari atau minggu pertama pengobatan, maka dari itu pasien dapat didorong untuk menoleransi atau mengelolanya untuk sementara. Efek samping lain, terutama parkinsonisme dan akatisia, cenderung bertahan dengan pengobatan jangka panjang, sehingga dibutuhkan pendekatan tambahan untuk manajemen terapinya.

Jika direncanakan pengobatan dengan obat antipsikotik LAI, biasanya dilakukan percobaan sediaan oral dari obat yang sama terlebih dahulu untuk memastikan tolerabilitas. Konversi dari dosis obat oral ke dosis antipsikotik LAI yang sesuai tergantung pada jenis obat tersebut. Label produk untuk setiap obat menjelaskan perkiraan rasio konversi dan apakah diperlukan periode pengobatan oral dan LAI secara bersamaan (konkomitan).

Tabel 13. Obat Antipsikotik Injeksi: Ketersediaan dan Pertimbangan Injeksi

Obat Antipsikotik	Dosis yang tersedia <sup>a</sup> (dalam mg, kecuali ada sediaan lain)	Cara menyediakan	Tempat dan teknik injeksi	Reaksi di sekitar tempat injeksi	Catatan
Flufenazin	25/mL (5 mL)	Botol kecil, dalam minyak wijen dengan 1,2% benzil alkohol	Injeksi dalam IM di gluteal atau deltoid; direkomendasikan menggunakan teknik alur Z <sup>c</sup>	Dilaporkan ada reaksi pada kulit	Observasi adanya hipotensi. Obat dalam minyak wijen, waspadai adanya alergi. Untuk petunjuk rinci tentang ukuran jarum dan penanganan produk, lihat label.

<b>Obat Antipsikotik</b>	<b>Dosis yang tersedia<sup>b</sup> (dalam mg, kecuali ada sediaan lain)</b>	<b>Cara menyediakan</b>	<b>Tempat dan teknik injeksi</b>	<b>Reaksi di sekitar tempat injeksi</b>	<b>Catatan</b>
Haloperidol	50/mL (1 mL, 5 mL), 100/mL (1 mL, 5 mL)	Botol kecil, dalam minyak wijen dengan 1,2% benzil alkohol	Injeksi dalam IM di gluteal atau deltoid; direkomendasikan menggunakan teknik alur Z <sup>e</sup>	Dilaporkan ada reaksi inflamasi dan nodul, terutama untuk dosis >100 mg/mL	Jangan memberikan dosis > 3 mL setiap injeksi. Dalam minyak wijen, hati-hati terjadi alergi. Untuk petunjuk rinci tentang ukuran jarum dan penanganan produk, lihat label.
Aripiprazol monohidrat	300, 400 mg	Kit dengan jarum suntik yang sudah diisi sebelumnya atau vial sekali pakai	Injeksi pelan IM di otot gluteus atau deltoid	Kadang-kadang kemerahan, bengkak, indurasi (ringan sampai sedang)	Putar tempat injeksi. Jangan memijat otot setelah injeksi. Untuk petunjuk rinci tentang ukuran jarum dan rekonstitusi produk, lihat label.
Aripiprazol lauroxil	675/2,4 mL	Kit dengan jarum yang sudah diisi	IM pada muskulus deltoid atau gluteus	Banyak terjadi: nyeri Jarang terjadi: indurasi, bengkak, kemerahan	Hanya untuk digunakan sebagai dosis tunggal untuk memulai pengobatan Aripiprazol atau untuk memulai kembali pengobatan setelah melewatkannya dosis Aripiprazol. Bukan untuk dosis berulang. Hindari injeksi bersamaan Aripiprazol ke otot deltoid atau gluteal yang sama. Lihat label untuk petunjuk rinci tentang tempat suntikan, panjang jarum, dan petunjuk untuk memastikan suspensi seragam.
Aripiprazol lauroxil	441/1,6 mL, 662/2,4 mL, 882/3,2 mL, 1,064/3,9 mL	Kit dengan jarum yang sudah diisi	IM di muskulus deltoid atau gluteal: 441 mg IM di muskulus gluteus: 661 mg, 882 mg, atau 1,064 mg	Banyak terjadi: nyeri Jarang terjadi: indurasi, bengkak, kemerahan	Tidak dapat dipertukarkan dengan Aripiprazol Initio. Hindari injeksi bersamaan Aripiprazol Initio dan Aripiprazol ke otot deltoid atau gluteal yang sama. Lihat label untuk petunjuk rinci tentang tempat suntikan, panjang jarum, dan petunjuk untuk memastikan suspensi yang seragam

<b>Obat Antipsikotik</b>	<b>Dosis yang tersedia<sup>b</sup> (dalam mg, kecuali ada sediaan lain)</b>	<b>Cara menyediakan</b>	<b>Tempat dan teknik injeksi</b>	<b>Reaksi di sekitar tempat injeksi</b>	<b>Catatan</b>
Olanzapin	210, 300, 405	Kit dengan vial yang mengandung pengencer dan vial dengan bubuk yang membentuk suspensi	Injeksi IM pada muskulus gluteal; jangan diberikan secara subkutan	Indurasi jarang terjadi atau terdapat masa pada lokasi suntik	Karena risiko delirium/sindrom sedasi pasca injeksi, obat harus diberikan di fasilitas perawatan kesehatan terdaftar dengan akses siap ke unit gawat darurat, dan pasien harus diobservasi minimal 3 jam pasca injeksi dan didampingi saat pulang. Jangan memijat otot setelah injeksi. Efek gabungan dari usia, merokok, dan jenis kelamin biologis dapat menyebabkan perbedaan farmakokinetik yang signifikan. Untuk petunjuk rinci tentang penanganan produk dan rekonstitusi, lihat label.
Paliperidon palmitat	39/0.25 mL, 78/0.5 mL, 117/0.75 mL, 156/1 mL, 234/1.5 mL	Kit dengan jarum yang sudah diisi	Pemberian hanya secara IM; pelan-pelan, injeksi dalam IM pada deltoid pada 2 dosis pertama, dosis selanjutnya di deltoid atau gluteus (kuadran atas luar)	Terkadang dapat muncul kemerahan, bengkak, indurasi	Dua suntikan IM deltoid awal membantu mencapai konsentrasi terapeutik dengan cepat. Suntikan deltoid alternatif dapat dilakukan secara bergantian (otot deltoid kanan dan kiri). Untuk petunjuk rinci tentang ukuran jarum dan rekonstitusi produk, lihat label.
Paliperidon palmitat	273/0.875 mL, 410/1.315 mL, 546/1.75 mL, 819/2.625 mL	Kit dengan jarum yang sudah diisi	Pemberian hanya secara IM; pelan, suntikan dalam pada deltoid atau gluteal	Jarang terjadi kemerahan atau bengkak	Kocok sputut yang sudah diisi sebelumnya selama 15 detik dalam waktu 5 menit sebelum pemberian. Untuk petunjuk rinci tentang ukuran jarum, penanganan produk, dan rekonstitusi, lihat pelabelan.
Risperidon	12.5, 25, 37.5, 50	Kit dengan jarum suntik dan botol yang telah diisi sebelumnya untuk pemulihan	Injeksi IM dalam ke deltoid atau gluteal (kuadran luar atas)	Kadang-kadang kemerahan, bengkak, indurasi	Alternatif tempat suntikan. Dinginkan dan simpan pada suhu 2°C–8°C dan lindungi dari cahaya. Botol harus mencapai suhu kamar setidaknya selama 30 menit sebelum dilarutkan. Dapat disimpan pada suhu 25 °C hingga 7

Obat Antipsikotik	Dosis yang tersedia <sup>b</sup> (dalam mg, kecuali ada sediaan lain)	Cara menyediakan	Tempat dan teknik injeksi	Reaksi di sekitar tempat injeksi	Catatan
					hari sebelum pemberian. Untuk petunjuk rinci tentang penanganan produk dan rekonstitusi, lihat pelabelan.
Risperidon	90/0.6 mL, 120/0.9 mL	Kit dengan jarum suntik yang sudah diisi sebelumnya yang berisi bubuk dan pengencer	Injeksi hanya secara subkutan pada abdominal	Benjolan pada tempat suntikkan mungkin ada muncul selama beberapa minggu	Alternatif tempat suntikan. Suntikkan hanya di area tanpa kondisi kulit, iritasi, kemerahan, memar, infeksi, atau jaringan parut; jangan menggosok atau memijat tempat suntikan. Simpan pada suhu 2°C–8°C dan terlindung dari cahaya. Biarkan paket mencapai suhu kamar setidaknya 15 menit sebelum injeksi. Untuk petunjuk rinci tentang penanganan produk dan rekonstitusi, lihat pelabelan

Tabel 14. Konversi Dosis

Obat Antipsikotik	Konversi dosis	Dosis inisial (mg)	Dosis tipikal (mg)	Dosis maksimum (mg)	Frekuensi dosis	Kebutuhan untuk suplemen oral inisial	Keterangan
Flufenazin	Untuk setiap 10 mg/hari oral, berikan 12,5 mg dekanoat setiap 3 minggu	6.25 – 25 setiap 2 minggu	6.25 – 25 setiap 2 – 4 minggu	100	2 – 4 minggu	Kurangi dosis oral hingga setengahnya setelah injeksi pertama, lalu hentikan dengan injeksi kedua	Peningkatan 12,5 mg diperlukan jika dibutuhkan peningkatan dosis >50 mg
Haloperidol	Untuk setiap 5 mg/hari oral, berikan 50-75 mg dekanoat setiap 4 minggu	Ditentukan oleh dosis oral dan/ atau risiko kambuh hingga maksimum 100 mg	50 – 200 (10 – 15 kali dosis oral sebelumnya)	450/ bulan	4 minggu	Turunkan dosis dan hentikan setelah 2 – 3 kali injeksi	Jika dosis awal > 100 mg, bagi menjadi dua dosis suntikan yang dengan rentang 3-7 hari.

<b>Obat Antipsikotik</b>	<b>Konversi dosis</b>	<b>Dosis inisial (mg)</b>	<b>Dosis tipikal (mg)</b>	<b>Dosis maksimum (mg)</b>	<b>Frekuensi dosis</b>	<b>Kebutuhan untuk suplemen oral inisial</b>	<b>Keterangan</b>
Aripiprazol monohidrat	Tidak bisa	400	400	400/ bulan	Per bulan	Melanjutkan oral selama 14 hari setelah injeksi pertama	Ikuti pelabelan jika suntikan terjadwal terlewatkan. Penyesuaian dosis untuk metabolisme CYP2D6 yang buruk, bagi mereka yang menggunakan inhibitor CYP2D6 dan/atau CYP3A4, atau karena efek samping. Hindari penggunaan dengan penginduksi CYP3A4.
Aripiprazol lauroxil	Tidak bisa	675	675	675	Dosis tunggal untuk memulai pengobatan Aristada atau memulai kembali pengobatan setelah dosis Aristada yang terlewat. Bukan untuk dosis berulang.	Harus diberikan bersamaan dengan satu dosis 30 mg aripiprazol oral	Untuk pasien yang belum pernah menggunakan aripiprazole, tetapkan toleransi dengan aripiprazol oral sebelum digunakan injeksi. Aristada Initio dan Aristada tidak dapat dipertukarkan. Lihat label untuk penyesuaian dosis.

<b>Obat Antipsikotik</b>	<b>Konversi dosis</b>	<b>Dosis inisial (mg)</b>	<b>Dosis tipikal (mg)</b>	<b>Dosis maksimum (mg)</b>	<b>Frekuensi dosis</b>	<b>Kebutuhan untuk supelemen oral inisial</b>	<b>Keterangan</b>
Olanzapin	10 mg/hari per oral, 210 mg setiap 2 minggu untuk 4 dosis atau 405 setiap 4 minggu 15 mg/hari per oral, 300 mg setiap 2 minggu sebanya k 4 dosis 20 mg/hari per oral, 300 mg setiap 2 minggu	Ditentukan dengan dosis oral	150mg,210 mg, atau 300 mg setiap 2 minggu atau 405 mg atau 300 mg atau 405 mg setiap 4 minggu	300 mg setiap 2 minggu atau 405 mg setiap 4 minggu	2 – 4 minggu	Tidak dibutuhkan	Berikan 150 mg setiap 4 minggu pada pasien yang mungkin memiliki kepekaan terhadap efek samping atau metabolisme yang lebih lambat. Perokok mungkin memerlukan dosis harian yang lebih besar daripada bukan perokok, dan wanita mungkin membutuhkan dosis harian yang lebih rendah dari yang diharapkan.
Paliperidon palmitat	3 mg paliperid one oral, berikan 39 – 78 mg IM 6 mg oral, berikan 117 mg IM 9 mg oral, berikan 156 mg IM 12 mg oral berikan	234 mg IM pada hari 1 dan 156 mg IM 1 minggu kemudian, keduanya diberikan pada otot deltoid	78–234 mg setiap bulan dimulai pada minggu 5	234 mg/bulan	Per bulan	Tidak perlu	Mengandung berbagai ukuran partikel untuk penyerapan yang cepat dan tertunda. Untuk perubahan pada LAI ( <i>long acting injection</i> ) lisan atau lainnya pada Sustenna, lihat pelabelan. Dosis

<b>Obat Antipsikotik</b>	<b>Konversi dosis</b>	<b>Dosis inisial (mg)</b>	<b>Dosis tipikal (mg)</b>	<b>Dosis maksimum (mg)</b>	<b>Frekuensi dosis</b>	<b>Kebutuhan untuk suplemen oral inisial</b>	<b>Keterangan</b>
	234 mg IM						dinyatakan sebagai jumlah paliperidone palmitate daripada sebagai paliperidone. Hindari penggunaan dengan penginduksi kuat CYP3A4 dan/atau Pglikoprotein.
Palperidon palmitat	Konversi dari Invega Sustenna bulanan ke injeksi Invega Trinza setiap 3 bulan: 78 mg, berikan 273 mg 117 mg, berikan 410 mg 156 mg, berikan 546 mg 234 mg, berikan 819 mg	Tergantung pada dosis terakhir paliperidon e bulanan	273 - 819	819/3 bulan	Setiap 3 bulan	Tidak bisa diaplikasikan	Ubah ke Trinza setelah setidaknya empat dosis Invega Sustenna (dengan dua dosis pada kekuatan yang sama). Untuk perubahan dari IM Trinza ke lisur atau ke IM Sustenna, lihat label. Dosis dinyatakan sebagai jumlah paliperidone palmitat daripada sebagai paliperidone. Hindari penggunaan dengan penginduksi kuat CYP3A4 dan/atau Pglikoprotein.

<b>Obat Antipsikotik</b>	<b>Konversi dosis</b>	<b>Dosis inisial (mg)</b>	<b>Dosis tipikal (mg)</b>	<b>Dosis maksimum (mg)</b>	<b>Frekuensi dosis</b>	<b>Kebutuhan untuk suplemen oral inisial</b>	<b>Keterangan</b>
Risperidon	Risperidon oral ke Risperdal Consta IM: ≤ 3 mg/hari, berikan 25 mg/ 2 minggu >3 sampai ≤5 mg/hari, berikan 37.5 mg/ 2 minggu >5 mg/hari, berikan 50 mg/ 2 minggu	25 setiap 2 minggu	25 – 50 setiap 2 minggu	50 setiap 2 minggu	2 minggu	Melanjutkan oral selama 3 minggu (21 hari)	Penyesuaian dosis ke atas tidak boleh dilakukan lebih sering daripada setiap 4 minggu
Risperidon	Risperidon oral ke risperidone extended release subkutan: 3 mg/hari, berikan 90 mg/bulan 4 mg/hari, berikan 120 mg/bulan	Ditentukan dengan dosis oral	90 – 120 per bulan	120 / bulan	Per bulan	Baik dosis loading maupun tumpang tindih oral tidak diperlukan	Mungkin tidak sesuai untuk pasien yang menggunakan risperidone oral kurang dari 3 mg atau lebih dari 4 mg setiap hari. Sesuaikan dosis dengan inhibitor CYP2D6 bersamaan dengan penginduksi CYP3A4.

3) Strategi untuk Mengatasi Tidak Ada Respon atau Parsial Respon dengan Obat Antipsikotik

Jika pasien menunjukkan respon dalam beberapa minggu setelah memulai pengobatan, maka tetaplah melanjutkan pengobatan dengan obat yang sama dan lakukan pemantauan untuk perbaikan lanjutan. Namun jika tidak ada perbaikan yang

signifikan setelah beberapa minggu pengobatan (misalnya <20% perbaikan gejala) atau jika perbaikan menetap tanpa kemajuan sebelum perbaikan substansial tercapai (misalnya tercapai >50% perbaikan gejala, gangguan minimal dalam fungsi), maka penting untuk mempertimbangkan ulang apakah terdapat faktor yang mempengaruhi respon pengobatan. Faktor-faktor tersebut seperti penyalahgunaan zat secara bersamaan, metabolisme obat yang cepat, penyerapan obat yang buruk, interaksi dengan obat lain, dan efek lain pada metabolisme obat (misalnya merokok) yang dapat mempengaruhi kadar obat dalam darah.

Kepatuhan berobat berperan terhadap kurangnya respon pengobatan. Penggunaan injeksi antipsikotik jangka panjang dapat meningkatkan kepatuhan dan respon pengobatan pada pasien yang memiliki kepatuhan berobat yang buruk. Pemeriksaan konsentrasi obat dalam darah juga dapat membantu jika pasien diberikan obat (misalnya klozapin) dimana kadar obat dalam darah berkorelasi dengan respon klinis. Untuk obat antipsikotik lainnya, kadar obat dalam darah dapat membantu untuk melihat apakah kepatuhan berobat yang buruk atau kadar subterapeutik obat yang menyebabkan respons yang buruk.

Tergantung pada gejala yang dialami pasien, adanya gangguan lain yang menyertai harus dipertimbangkan. Misalnya pada pasien dengan gejala negatif, mungkin terdapat gangguan depresi mayor yang belum tertangani.

Jika tidak ada faktor yang sekiranya mempengaruhi respon pengobatan, dapat dilakukan peningkatan dosis untuk jangka waktu yang terbatas seperti 2-4 minggu. Meskipun belum ada bukti efektivitas peningkatan dosis obat, beberapa pasien dapat merespon obat jika dapat mentolerir dosis obat antipsikotik yang lebih tinggi tanpa efek samping yang signifikan. Jika penyesuaian dosis tidak menghasilkan respon yang memadai, harus dipertimbangkan penggunaan obat antipsikotik yang berbeda. Tabel 11 dapat digunakan untuk mengidentifikasi obat antipsikotik dengan profil pengikatan reseptor atau efek samping yang berbeda. Karena setiap individu memiliki respon yang berbeda terhadap obat antipsikotik dalam hal efek terapeutik dan

efek samping, mungkin diperlukan percobaan obat-obat antipsikotik sebelum pengobatan antipsikotik dioptimalkan. Segala kemungkinan dalam pengobatan perlu dikomunikasikan dengan pasien.

Jika pasien memiliki respon minimal atau tidak ada respon sama sekali terhadap dua percobaan pengobatan antipsikotik dengan durasi 2-4 minggu pada dosis yang memadai, percobaan dengan pengobatan klozapin direkomendasikan. Percobaan pengobatan dengan klozapin juga direkomendasikan untuk pasien dengan risiko persisten untuk bunuh diri yang tidak merespon pengobatan lain dan disarankan untuk pasien dengan risiko perilaku agresif yang menetap yang tidak merespon pengobatan lain. Percobaan klozapin mungkin juga tepat pada individu yang menunjukkan respons terhadap pengobatan (yaitu memiliki pengurangan gejala lebih dari 20%) namun masih memiliki gejala atau gangguan fungsi yang signifikan.

Tabel 15. Obat Antipsikotik Injeksi Jangka Panjang

Obat Antipsikotik	Waktu untuk mencapai waktu puncak plasma	Waktu untuk mencapai tingkat stabil	Eliminasi waktu paruh	Keterangan <sup>a</sup>
Flufenazin	8 – 10 jam	2 bulan	6 – 9 hari untuk injeksi tunggal dan 14 – 26 hari untuk dosis multipel	Substrat CYP2D6 mayor
Haloperidol	6 hari	3 – 4 bulan	21 hari	Substrat CYP2D6 dan CYP3A4 mayor
Aripiprazol monohidrat	4 hari (deltoid); 5 – 7 hari (gluteal)	Pada dosis ke-4	300 mg: 29.9 hari 400 mg: 46.5 hari (400 mg) pada injeksi gluteal 15 – 18 hari	Berikan tidak lebih cepat dari 26 hari antara suntikan Substrat CYP2D6 dan CYP3A4 mayor
Aripiprazol lauroxil	16 – 35 hari (median 27 hari)	Tidak ada	15 – 18 hari	Tidak dapat dipertukarkan dengan Aristada karena profil farmakokinetik yang berbeda Substrat CYP2D6 dan CYP3A4
Aripiprazol lauroxil	Tidak ada	4 bulan	53.9 – 57.2 hari	Tidak dapat dipertukarkan dengan Aristada Initio karena

<b>Obat Antipsikotik</b>	<b>Waktu untuk mencapai waktu puncak plasma</b>	<b>Waktu untuk mencapai tingkat stabil</b>	<b>Eliminasi waktu paruh</b>	<b>Keterangan<sup>a</sup></b>
				profil farmakokinetik yang berbeda Substrat CYP2D6 dan CYP3A4
Olanzapin	7 hari	~ 3 bulan	30 hari	Substrat CYP1A2 mayor
Paliperidon palmitat	13 hari	2 – 3 bulan	25 – 49 hari; meningkatkan gangguan ginjal	Bersihan Kreatinin 50–79 mL/min: mulai 156 mg pada hari 1, diikuti 117 mg 1 minggu kemudian, keduanya diberikan pada otot deltoid. Dosis pemeliharaan 78 mg. Penggunaan tidak direkomendasikan pada pasien dengan Bersihan Kreatinin <50 mL/min Substrat dari P-glikoprotein/ ABCB1
Paliperidon palmitat	30 – 33 hari	Tidak dapat diaplikasikan	84 – 95 hari dengan injeksi deltoid; 118 – 139 hari dengan injeksi gluteal; peningkatan gangguan ginjal	Jangan digunakan pada pasien dengan Bersihan Kreatinini < 50 mL/ menit Substrat dari P-glikoprotein/ ABCB1
Risperidon	29 – 31 hari	2 bulan	3 – 6 hari; peningkatan pada penyakit ginjal atau hati	Untuk pasien gangguan ginjal/hati: mulai dari dosis inisial oral (0.5 mg dua kali sehari selama 1 minggu, lalu 1 mg dua kali sehari atau 2 mg sekali sehari

Obat Antipsikotik	Waktu untuk mencapai waktu puncak plasma	Waktu untuk mencapai tingkat stabil	Eliminasi waktu paruh	Keterangan <sup>a</sup>
				<p>selama seminggu); jika obat ditoleransi, mulai dengan IM 25 mg tiap 2 minggu dan lanjutkan dosis oral selama 21 hari. Dosis inisial IM 12.5 mg mungkin bisa dipertimbangkan.</p> <p>Substrat CYP2D6 mayor dan substrat CYP3A4 (minor); inhibitor lemah CYP2D6</p>
Risperidon	Dua pundak: 4 – 6 jam dan 10 – 14 hari	2 bulan	9 – 11 hari	<p>Untuk gangguan ginjal/hati: belum ada penelitian untuk penggunaan pada penyakit ginjal. Jika risperidone oral terjadi toleransi dan efektif bila dosisnya dinaikkan sampai 3 mg/hari, bisa dipertimbangkan dosis 90 mg/bulan.</p> <p>Substrat CYP2D6 mayor dan substrat CYP3A4 (minor); inhibitor lemah CYP2D6</p>

Pada pasien skizofrenia resisten yang tidak dapat mentolerir klozapin atau tidak tertarik untuk melakukan percobaan pengobatan dengan klozapin, penelitian menunjukkan tidak ada manfaat dari pemberian obat antipsikotik dosis tinggi dan efek sampingnya cenderung dapat meningkat. Namun percobaan obat

antipsikotik yang berbeda dapat dilakukan terutama jika tidak ada respons atau hanya terdapat respons parsial terhadap obat yang paling baru digunakan.

Terapi augmentasi juga dapat dipertimbangkan, meskipun percobaan dengan klozapin tidak boleh ditunda oleh upaya terapi augmentasi. Khusus untuk pasien dengan gejala negatif atau depresi, penambahan terapi antipsikotik dengan obat antidepresan juga dapat membantu mengatasi gejala pasien. Penggunaan benzodiazepin, seperti lorazepam, juga disarankan pada pasien yang katatonik. Pendekatan augmentasi lainnya (seperti pengobatan dengan antipsikotik, antikonvulsan, benzodiazepin, litium) telah diteliti meskipun buktinya beragam. Untuk terapi kombinasi dengan dua obat antipsikotik, data dari studi kohort menunjukkan bahwa polifarmasi mengurangi kunjungan ke IGD dan rehospitalisasi dibandingkan monoterapi. Tidak ada bukti bahwa polifarmasi lebih buruk daripada menggunakan monofarmasi, di luar efek samping yang umum dari masing-masing obat. Namun demikian, jika beberapa obat digunakan, pemantauan manfaat dan efek samping sangat penting untuk dilakukan. Sehingga akan lebih baik untuk membatasi perubahan dosis pada satu obat pada satu waktu. Selain itu, jika pasien mengalami eksaserbasi gejala pada dosis obat yang stabil, disarankan kaji ulang rencana pengobatan daripada sekedar menambahkan obat lagi ke rejimen yang ada.

4) Pemantauan Selama Pengobatan Antipsikotik

Selama pengobatan dengan obat antipsikotik, penting untuk memantau kepatuhan pengobatan, manfaat terapeutik pengobatan, dan efek samping terkait pengobatan. Status klinis pasien juga dapat dipengaruhi oleh perubahan kesehatan fisik, penyesuaian terhadap obat psikotropika dan non psikotropik lainnya, dan faktor lain, seperti berhenti atau kembali merokok. Kepatuhan terhadap pengobatan antipsikotik merupakan masalah umum yang dapat mempengaruhi hasil pengobatan. Terdapat banyak hambatan untuk kepatuhan pengobatan, selain faktor motivasi dan fasilitator, berbeda untuk setiap pasien. Dengan demikian penting melakukan pendekatan yang berpusat pada pasien dalam menanyakan dengan cara yang tidak

menghakimi, apakah individu tersebut telah mengalami kesulitan dengan minum obat sejak kunjungan terakhir.

Pemantauan respon pengobatan juga penting dilakukan untuk mengidentifikasi apakah ada pengurangan keparahan gejala target atau fungsionalitas pasien, termasuk gejala positif, gejala negatif, dan gejala lainnya yang menjadi fokus pengobatan. Penggunaan ukuran kuantitatif dapat membantu dalam menentukan apakah obat antipsikotik menunjukkan manfaat terapeutik, termasuk pengurangan keparahan gejala dan peningkatan fungsi. Jika tidak ada respon pengobatan atau terdapat respons parsial, penilaian tambahan akan diperlukan untuk mengidentifikasi dan mengatasi kemungkinan adanya faktor kontributor seperti yang dijelaskan dalam sub-bagian "Strategi untuk Mengatasi Tidak Adanya Respon atau Respons Parsial terhadap Pengobatan Antipsikotik." Jika dosis obat antipsikotik sedang diturunkan, pemantauan dapat membantu mendeteksi kembalinya gejala sebelum kambuh yang lebih serius.

Pemantauan efek samping penting selama pengobatan antipsikotik karena beberapa efek samping seperti sedasi dan mual biasanya muncul pada awal terapi tetapi kurang seiring pengobatan lanjutan. Efek samping lain (misalnya, hipotensi, akathisia) mungkin muncul pada awal pengobatan dan dapat menjadi lebih berat dengan titrasi dosis obat. Efek samping lain yang muncul hanya setelah periode pengobatan yang lama (misalnya tardif diskinesia) atau efek samping menjadi lebih terasa oleh pasien karena gejala akut mereka lebih terkontrol (misalnya disfungsi seksual). Tabel 12 merekomendasikan untuk dilakukan penilaian dasar dan pemantauan berkala untuk beberapa efek samping, ukuran klinis, dan pemeriksaan laboratorium. Perhatian khusus perlu diberikan pada alur kerja klinis untuk memastikan pemantauan keadaan kondisi pasien dan skrining efek samping metabolik akibat pengobatan. Pasien juga harus ditanya tentang efek samping umum lainnya dari obat antipsikotik yang mungkin berbeda-beda tergantung dari obat yang diberikan.

Penggunaan skala penilaian dapat membantu untuk menilai efek samping secara sistematis. Penggunaan swaperiksa SMART (lampiran) untuk penilaian efek samping. Skala penilaian lainnya ditujukan untuk mengidentifikasi dan menilai tingkat keparahan jenis efek samping tertentu seperti ESRS atau Skala Gerakan Involunter Abnormal (*Abnormal involuntary Movement Scale*). Contoh skala penilaian lainnya adalah penilaian diri *Changes in Sexual Functioning Questionnaire* dapat membantu mengidentifikasi efek samping seksual dari pengobatan antipsikotik yang merupakan masalah yang mungkin sulit didiskusikan oleh pasien namun dapat menyebabkan pasien menghentikan pengobatan.

5) Efek Samping Terkait Pengobatan Antipsikotik

Obat antipsikotik dapat menimbulkan sejumlah efek samping yang dapat muncul dalam masa pengobatan. Tabel 14 menunjukkan kecenderungan relatif untuk obat antipsikotik dikaitkan dengan efek samping tertentu. Masing-masing efek samping ini dijelaskan secara lebih rinci di bawah ini.

Pada awal pengobatan, efek samping yang umum meliputi sedasi dan perubahan ortostatik tekanan darah. Efek samping antikolinergik seperti mulut kering, sembelit, dan kesulitan buang air kecil.

Efek samping yang terkait dengan efek antagonasi reseptor dopamin D2, distonia akut, dapat muncul di awal pengobatan. Distonia sangat umum terjadi pada penggunaan obat antipsikotik potensi tinggi (seperti haloperidol, fluphenazin) dan dapat mengancam jiwa jika terjadi laringospasme. Sindrom neuroleptik maligna (NMS) juga dapat mengancam jiwa karena hipertermia dan ketidakstabilan otonom. NMS biasanya terjadi dalam bulan pertama pengobatan antipsikotik, dimulainya kembali pengobatan, atau dengan peningkatan dosis obat antipsikotik. Akatisia dan parkinsonisme yang diinduksi obat juga dapat terjadi pada minggu-minggu awal pengobatan atau setelah peningkatan dosis obat. Hiperprolaktinemia, terkait dengan antagonisme reseptor D2 pada aksis hipotalamus-hipofisis, dapat menyebabkan pembesaran payudara, galaktorea, disfungsi

seksual, dan gangguan menstruasi. Peningkatan prolaktin ini juga terjadi pada minggu-minggu awal hingga beberapa bulan pengobatan. Efek samping lain berupa sindrom tardif, termasuk tardif dyskinesia, dapat muncul berbulan-bulan atau bertahun-tahun setelah inisiasi pengobatan.

Efek samping yang berhubungan dengan sindrom metabolik umumnya sering terjadi. Sindrom metabolik terjadi pada bulan-bulan awal pengobatan, tetapi juga dapat terjadi dalam pertengahan pengobatan. Sindrom metabolik ditandai antara lain penambahan berat badan; hiperlipidemia; dan disregulasi glukosa, termasuk perkembangan ke arah diabetes mellitus.

Pengobatan dengan klozapin menunjukkan efek samping yang lebih jarang terlihat dibandingkan obat antipsikotik lainnya. Neutropenia berat paling sering terlihat pada awal pengobatan klozapin dan berpotensi mengancam jiwa. Namun dengan adanya pemantauan hitung jenis neutrofil selama pengobatan dengan klozapin, neutropenia berat menjadi jarang terjadi. Dosis atau kadar klozapin yang sangat tinggi dalam darah, peningkatan cepat dosis klozapin, atau pergeseran level obat (terkait dengan interaksi obat-obat atau efek merokok terhadap metabolisme obat) dapat menjadi penyebab terjadinya kejang. Miokarditis jarang terjadi dan umumnya terjadi pada awal pengobatan. Kardiomiopati jarang terjadi dan umumnya terjadi dalam pengobatan jangka panjang. Efek gastrointestinal dari klozapin juga dapat terjadi secara signifikan, diantaranya konstipasi atau ileus paralitik. Sialorrhea (pengeluaran air liur) dan takikardia banyak terjadi selama pengobatan dengan klozapin tetapi umumnya dapat dikelola secara konservatif.

a) Alergi dan Efek Samping Dermatologis

Reaksi alergi pada kulit jarang terjadi dengan penggunaan obat antipsikotik, hipersensitivitas dapat bermanifestasi sebagai ruam eritematosa makulopapular, biasanya pada badan, wajah, leher, dan ekstremitas. Penghentian obat atau pemberian antihistamin biasanya efektif dalam menangkal gejala ini.

Efek samping dermatologis lainnya, sangat jarang terjadi, pada pengobatan thioridazin berupa hiperpigmentasi kulit.

Reaksi dermatologis, termasuk hiperpigmentasi dan reaksi kulit, juga telah dilaporkan dengan risperidone, klozapin, olanzapin, quetiapin, dan haloperidol. Reaksi fotosensititas, seperti terbakar sinar matahari yang berat, paling sering diamati dengan obat fenotiazin potensi rendah. Perubahan warna biru keabu-abuan pada kulit di area tubuh yang terpapar sinar matahari telah dilaporkan pada pasien yang menerima pengobatan klorpromazin jangka panjang. Pasien yang menggunakan obat ini harus diinstruksikan untuk menghindari sinar matahari yang berlebihan dan menggunakan tabir surya.

b) Efek Kardiovaskular

- Hiperlipidemia

Obat antipsikotik tertentu, terutama klozapin dan olanzapin, dapat meningkatkan risiko hiperlipidemia. Namun, perlu diingat bahwa beberapa pasien mungkin telah mengalami dislipidemia sebelum dimulai pengobatan antipsikotik. Beberapa pasien yang mengalami peningkatan kadar trigliserida dengan pengobatan antipsikotik, sering dikaitkan dengan perkembangan pankreatitis. Tidak begitu jelas apakah trigliseridemia dengan pengobatan antipsikotik adalah hasil langsung dari obat atau hasil tidak langsung dari peningkatan trigliserida dalam darah dengan komorbid diabetes. Pada setiap pasien dengan hiperlipidemia, penting untuk menilai faktor lain yang berkontribusi terhadap sindrom metabolik dan memastikan pasien mendapatkan terapi penurun lipid.

- Miokarditis dan Kardiomiopati

Miokarditis dan kardiomiopati telah dilaporkan pada beberapa pasien yang diobati dengan klozapin dan bisa mengakibatkan kematian. Etiologi dari efek pada jantung ini tidak jelas, diduga terkait sistem kekebalan. Insiden miokarditis yang dilaporkan bervariasi dari 0,015% hingga 8,5%. Diperkirakan bahwa maksimum 0,28% pasien yang diobati dengan klozapin akan mengalami kematian karena miokarditis terkait

klozapin, angka ini sebanding dengan tingkat efek samping jantung dengan obat antipsikotik lainnya. Untuk kardiomiopati, insiden yang dilaporkan kurang jelas tetapi tampaknya jauh lebih rendah daripada tingkat miokarditis terkait klozapin.

Terkait kardiomiopati selama pengobatan klozapin, onset miokarditis biasanya terjadi selama bulan pertama pengobatan dan ditandai dengan sesak napas, takikardia, dan demam. Gejala lain dapat mencakup kelelahan, nyeri dada, palpitas, dan edema perifer. Diagnosis dapat menjadi tantangan karena sifat non spesifik dari gejala-gejala ini. Misalnya, takikardi primer umum terjadi pada pengobatan klozapin tanpa penyakit jantung yang mendasarinya. Demam juga dapat terjadi dengan inisiasi klozapin namun sering sembuh dengan cepat dan tanpa bukti miokarditis. Jika dicurigai miokarditis atau kardiomiopati, disarankan untuk berkonsultasi dengan ahli kardiologi serta memantau protein C-reaktif dan troponin (subtipe I dan T) dan elektrokardiogram sesuai indikasi. Pencitraan resonansi magnetik jantung juga dapat diindikasikan pada beberapa individu.

Pada pasien yang mengarah miokarditis atau kardiomiopati terkait pengobatan klozapin, maka klozapin biasanya dihentikan. Keputusan selanjutnya tentang melanjutkan klozapin bersifat individual dan harus didasarkan pada manfaat dan risiko pengobatan dibandingkan dengan alternatif terapi lainnya.

- Hipotensi Ortostatik

Hipotensi ortostatik, penurunan tekanan darah ketika berubah posisi dari berbaring atau duduk ke berdiri, bersifat terkait-dosis (*dose-related*) dan disebabkan efek penghambatan reseptor alfa dari obat antipsikotik. Hipotensi ortostatik dapat menyebabkan sinkop, pusing, atau jatuh. Pasien yang lebih tua atau sangat lemah, pasien dalam fase terapi titrasi dosis klozapin, dan pasien dengan penyakit pembuluh darah perifer

atau rentan penyakit jantung mungkin berisiko. Pasien yang mengalami hipotensi ortostatik harus diperingatkan untuk duduk di tepi tempat tidur selama satu menit sebelum berdiri, bergerak perlahan ketika dari berbaring atau duduk ke berdiri, dan mencari bantuan bila diperlukan. Strategi manajemen untuk hipotensi ortostatik termasuk menggunakan tindakan suportif (misalnya, penggunaan *support stocking*, peningkatan asupan garam dan cairan); mengurangi kecepatan titrasi dosis antipsikotik; mengurangi atau membagi dosis obat antipsikotik; beralih ke obat antipsikotik tanpa efek anti-adrenergik; dan, sebagai upaya terakhir, pemberian fludrokortison kortikosteroid penahan garam/cairan untuk meningkatkan volume intravaskular. Untuk pasien yang mendapatkan pengobatan antihipertensi secara bersamaan, diperlukan penyesuaian dosis obat. Di bawah ini daftar interaksi obat anti hipertensi dan obat lainnya dengan obat antipsikotik.

Tabel 16. Interaksi Obat Antihipertensi dan Antiasma dengan Antipsikotik

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
1.	Amlodipin	Antihipertensi	Aripiprazol	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menurunkan tekanan darah</li> <li>- Sakit kepala, pusing, pingsan, dan/atau perubahan denyut nadi atau detak jantung</li> </ul>
			Flufenazin	Moderate	
			Haloperidol	Moderate	
			Klorpromazin	Moderate	
			Klozapin	Moderate	
			Olanzapin	Moderate	
			Paliperidon	Moderate	
			Quetiapin	Moderate	
			Risperidon	Moderate	
			Trifluoperazine	Moderate	
2.	Atenolol	Antihipertensi	Aripiprazol	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menurunkan tekanan darah</li> <li>- Sakit kepala, pusing, pingsan, dan/atau perubahan denyut nadi atau detak jantung</li> </ul>
			Flufenazin	Moderate	
			Haloperidol	Moderate	
			Klorpromazin	Moderate	
			Klozapin	Moderate	
			Olanzapin	Moderate	
			Paliperidon	Moderate	
			Quetiapin	Moderate	
			Risperidon	Moderate	
			Trifluoperazine	Moderate	

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
3.	Bisoprolol	Antihipertensi	Aripiprazol	Moderate	
			Flufenazin	Moderate	
			Haloperidol	Moderate	
			Klorpromazin	Moderate	
			Klozapin	Moderate	
			Olanzapin	Moderate	
			Paliperidon	Moderate	
			Quetiapin	Moderate	
			Risperidon	Moderate	
			Trifluoperazine	Moderate	
4.	Diltiazem	Antihipertensi	Aripiprazol	Moderate	
			Flufenazin	Moderate	
			Haloperidol	Moderate	
			Klorpromazin	Moderate	
			Klozapin	Moderate	
			Olanzapin	Moderate	
			Paliperidon	Moderate	
			Quetiapin	Moderate	
			Risperidon	Moderate	
			Trifluoperazine	Moderate	

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
					perubahan denyut nadi atau detak jantung
5.	Doksazosin	Antihipertensi	Aripiprazol	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menurunkan tekanan darah</li> <li>- Sakit kepala, pusing, pingsan, dan/atau perubahan denyut nadi atau detak jantung</li> </ul>
			Flufenazin	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menurunkan tekanan darah</li> </ul>
			Haloperidol	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sakit kepala, pusing, pingsan, dan/atau perubahan denyut nadi atau detak jantung</li> </ul>
			Klorpromazin	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sakit kepala, pusing, pingsan, dan/atau perubahan denyut nadi atau detak jantung</li> </ul>
			Klozapin	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sakit kepala, pusing, pingsan, dan/atau perubahan denyut nadi atau detak jantung</li> </ul>
			Olanzapin	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sakit kepala, pusing, pingsan, dan/atau perubahan denyut nadi atau detak jantung</li> </ul>
			Paliperidon	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sakit kepala, pusing, pingsan, dan/atau perubahan denyut nadi atau detak jantung</li> </ul>
			Quetiapin	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sakit kepala, pusing, pingsan, dan/atau perubahan denyut nadi atau detak jantung</li> </ul>
			Risperidon	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sakit kepala, pusing, pingsan, dan/atau perubahan denyut nadi atau detak jantung</li> </ul>
			Trifluoperazine	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sakit kepala, pusing, pingsan, dan/atau perubahan denyut nadi atau detak jantung</li> </ul>
6.	Hidroklorotiazid	Antihipertensi	Aripiprazol	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menurunkan tekanan darah</li> <li>- Sakit kepala, pusing, pingsan, dan/atau perubahan denyut nadi atau detak jantung</li> </ul>
			Flufenazin	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur</li> </ul>
			Haloperidol	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dapat menimbulkan tanda-tanda gangguan elektrolit seperti lemas, lelah, mengantuk, kebingungan, nyeri otot, kram, pusing, mual, atau muntah</li> </ul>
			Klorpromazin	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur</li> <li>- Dapat menimbulkan tanda-tanda gangguan elektrolit seperti lemas, lelah, mengantuk, kebingungan, nyeri otot, kram, pusing, mual, atau muntah</li> </ul>
			Klozapin	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menurunkan tekanan darah</li> </ul>
			Olanzapin	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sakit kepala, pusing, pingsan, dan/atau perubahan denyut nadi atau detak jantung</li> </ul>
			Paliperidon	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur</li> <li>- Dapat menimbulkan tanda-tanda gangguan elektrolit seperti lemas, lelah, mengantuk, kebingungan, nyeri otot, kram, pusing, mual, atau muntah</li> </ul>

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
					kram, pusing, mual, atau muntah
			Quetiapin	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menurunkan tekanan darah</li> <li>- Sakit kepala, pusing, pingsan, dan/atau perubahan denyut nadi atau detak jantung</li> </ul>
			Risperidon	Moderate	
			Trifluoperazine	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur</li> <li>- Dapat menimbulkan tanda-tanda gangguan elektrolit seperti lemas, lelah, mengantuk, kebingungan, nyeri otot, kram, pusing, mual, atau muntah</li> </ul>
7.	Imidapril	Antihipertensi	Aripiprazol	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dapat meningkatkan risiko hipotensi</li> </ul>
			Flufenazin	-	-
			Haloperidol	-	-
			Klorpromazin	Minor	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dapat menurunkan efek antihipertensi dari imidapril</li> </ul>
			Klozapin	Minor	
			Olanzapin	Minor	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dapat meningkatkan risiko hipotensi</li> </ul>
			Paliperidon	Minor	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dapat menurunkan efek antihipertensi dari imidapril</li> </ul>
			Quetiapin	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dapat meningkatkan risiko hipotensi</li> </ul>
			Risperidon	Minor	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dapat menyebabkan hipotensi ortostatik dengan gejala pusing, takikardia, dan sinkop</li> </ul>
			Trifluoperazine	Minor	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dapat menurunkan efek antihipertensi dari imidapril</li> </ul>
8.	Irbesartan	Antihipertensi	Aripiprazol	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menurunkan tekanan darah</li> <li>- Sakit kepala, pusing, pingsan, dan/atau perubahan denyut nadi atau detak jantung</li> </ul>
			Flufenazin	Moderate	
			Haloperidol	Moderate	
			Klorpromazin	Moderate	
			Klozapin	Moderate	
			Olanzapin	Moderate	
			Paliperidon	Moderate	

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
9.	Kandesartan	Antihipertensi	Quetiapin	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menurunkan tekanan darah</li> <li>- Sakit kepala, pusing, pingsan, dan/atau perubahan denyut nadi atau detak jantung</li> </ul>
			Risperidon	Moderate	
			Trifluoperazine	Moderate	
			Aripiprazol	Moderate	
			Flufenazin	Moderate	
			Haloperidol	Moderate	
			Klorpromazin	Moderate	
			Klozapin	Moderate	
			Olanzapin	Moderate	
			Paliperidon	Moderate	
10.	Kaptopril	Antihipertensi	Quetiapin	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menurunkan tekanan darah</li> <li>- Sakit kepala, pusing, pingsan, dan/atau perubahan denyut nadi atau detak jantung</li> </ul>
			Risperidon	Moderate	
			Trifluoperazine	Moderate	
			Aripiprazol	Moderate	
			Flufenazin	Moderate	
			Haloperidol	Moderate	
			Klorpromazin	Moderate	
			Klozapin	Moderate	
			Olanzapin	Moderate	
			Paliperidon	Moderate	
11.	Klonidin	Antihipertensi	Quetiapin	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menurunkan tekanan darah</li> <li>- Sakit kepala, pusing, pingsan, dan/atau perubahan denyut nadi atau detak jantung</li> </ul>
			Risperidon	Moderate	
			Trifluoperazine	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dapat menurunkan tekanan darah</li> <li>- Dapat menyebabkan pusing, lemah, pingsan, kebingungan atau disorientasi dan delirium</li> </ul>
			Haloperidol	Moderate	
			Klorpromazin	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menurunkan tekanan darah</li> <li>- Sakit kepala, pusing, pingsan, dan/atau perubahan denyut nadi atau detak jantung</li> </ul>
			Aripiprazol	Moderate	

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
			Klozapin	Moderate	- Menurunkan tekanan darah
			Olanzapin	Moderate	- Sakit kepala, pusing, pingsan, dan/atau perubahan denyut nadi atau detak jantung
			Paliperidon	Moderate	
			Quetiapin	Moderate	
			Risperidon	Moderate	
			Trifluoperazine	Moderate	
12.	Klortalidon	Antihipertensi	Aripiprazol	Moderate	- Menurunkan tekanan darah - Sakit kepala, pusing, pingsan, dan/atau perubahan denyut nadi atau detak jantung
			Flufenazin	Moderate	- Meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur
			Haloperidol	Moderate	- Dapat menimbulkan tanda-tanda gangguan elektrolit seperti lemas, lelah, mengantuk, kebingungan, nyeri otot, kram, pusing, mual, atau muntah
			Klorpromazin	Moderate	
			Klozapin	Moderate	- Menurunkan tekanan darah
			Olanzapin	Moderate	- Sakit kepala, pusing, pingsan, dan/atau perubahan denyut nadi atau detak jantung
			Paliperidon	Moderate	- Meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur - Dapat menimbulkan tanda-tanda gangguan elektrolit seperti lemas, lelah, mengantuk, kebingungan, nyeri otot, kram, pusing, mual, atau muntah
			Quetiapin	Moderate	- Menurunkan tekanan darah - Sakit kepala, pusing, pingsan, dan/atau perubahan denyut nadi atau detak jantung
			Risperidon	Moderate	- Meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur
			Trifluoperazine	Moderate	

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
					<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dapat menimbulkan tanda-tanda gangguan elektrolit seperti lemas, lelah, mengantuk, kebingungan, nyeri otot, kram, pusing, mual, atau muntah</li> </ul>
13.	Lisinopril	Antihipertensi	Aripiprazol	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menurunkan tekanan darah</li> </ul>
			Flufenazin	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sakit kepala, pusing, pingsan, dan/atau perubahan denyut nadi atau detak jantung</li> </ul>
			Haloperidol	Moderate	
			Klorpromazin	Moderate	
			Klozapin	Moderate	
			Olanzapin	Moderate	
			Paliperidon	Moderate	
			Quetiapin	Moderate	
			Risperidon	Moderate	
			Trifluoperazine	Moderate	
14.	Metildopa	Antihipertensi	Aripiprazol	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menurunkan tekanan darah</li> </ul>
			Flufenazin	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sakit kepala, pusing, pingsan, dan/atau perubahan denyut nadi atau detak jantung</li> </ul>
			Haloperidol	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dapat meningkatkan efek samping seperti perubahan status mental, peningkatan detak jantung, sakit kepala ringan, pusing atau perasaan seperti ingin pingsan, terutama saat bangun dari posisi duduk atau berbaring</li> </ul>
			Klorpromazin	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menurunkan tekanan darah</li> </ul>
			Klozapin	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sakit kepala, pusing, pingsan, dan/atau perubahan denyut nadi atau detak jantung</li> </ul>
			Olanzapin	Moderate	
			Paliperidon	Moderate	
			Quetiapin	Moderate	
			Risperidon	Moderate	
			Trifluoperazine	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dapat menurunkan efikasi dari metildopa</li> </ul>
15.	Metoprolol tartat	Antihipertensi	Aripiprazol	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menurunkan tekanan darah</li> </ul>
			Flufenazin	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sakit kepala, pusing, pingsan, dan/atau perubahan denyut nadi atau detak jantung</li> </ul>
			Haloperidol	Moderate	
			Klorpromazin	Moderate	
			Klozapin	Moderate	
			Olanzapin	Moderate	
			Paliperidon	Moderate	
			Quetiapin	Moderate	
			Risperidon	Moderate	

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
			Trifluoperazine	Moderate	
16.	Nifedipin	Antihipertensi	Aripiprazol	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menurunkan tekanan darah</li> <li>- Sakit kepala, pusing, pingsan, dan/atau perubahan denyut nadi atau detak jantung</li> </ul>
			Flufenazin	Moderate	
			Haloperidol	Moderate	
			Klorpromazin	Moderate	
			Klozapin	Moderate	
			Olanzapin	Moderate	
			Paliperidon	Moderate	
			Quetiapin	Moderate	
			Risperidon	Moderate	
			Trifluoperazine	Moderate	
17.	Nikardipin	Antihipertensi	Aripiprazol	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menurunkan tekanan darah</li> <li>- Sakit kepala, pusing, pingsan, dan/atau perubahan denyut nadi atau detak jantung</li> </ul>
			Flufenazin	Moderate	
			Haloperidol	Moderate	
			Klorpromazin	Moderate	
			Klozapin	Moderate	
			Olanzapin	Moderate	
			Paliperidon	Moderate	
			Quetiapin	Moderate	
			Risperidon	Moderate	
			Trifluoperazine	Moderate	
18.	Nimodipin	Antihipertensi	Aripiprazol	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menurunkan tekanan darah</li> <li>- Sakit kepala, pusing, pingsan, dan/atau perubahan denyut nadi atau detak jantung</li> </ul>
			Flufenazin	Moderate	
			Haloperidol	Moderate	
			Klorpromazin	Moderate	
			Klozapin	Moderate	
			Olanzapin	Moderate	
			Paliperidon	Moderate	
			Quetiapin	Moderate	
			Risperidon	Moderate	
			Trifluoperazine	Moderate	
19.	Perindopril arginin	Antihipertensi	Aripiprazol	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menurunkan tekanan darah</li> <li>- Sakit kepala, pusing, pingsan, dan/atau perubahan denyut nadi atau detak jantung</li> </ul>
			Flufenazin	Moderate	
			Haloperidol	Moderate	
			Klorpromazin	Moderate	
			Klozapin	Moderate	
			Olanzapin	Moderate	
			Paliperidon	Moderate	
			Quetiapin	Moderate	
			Risperidon	Moderate	
			Trifluoperazine	Moderate	
20.	Ramipril	Antihipertensi	Aripiprazol	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menurunkan tekanan darah</li> <li>- Sakit kepala, pusing, pingsan, dan/atau perubahan denyut nadi atau detak jantung</li> </ul>
			Flufenazin	Moderate	
			Haloperidol	Moderate	
			Klorpromazin	Moderate	
			Klozapin	Moderate	
			Olanzapin	Moderate	
			Paliperidon	Moderate	
			Quetiapin	Moderate	
			Risperidon	Moderate	
			Trifluoperazine	Moderate	

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
			Trifluoperazine	Moderate	
21.	Telmisartan	Antihipertensi	Aripiprazol	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menurunkan tekanan darah</li> <li>- Sakit kepala, pusing, pingsan, dan/atau perubahan denyut nadi atau detak jantung</li> </ul>
			Flufenazin	Moderate	
			Haloperidol	Moderate	
			Klorpromazin	Moderate	
			Klozapin	Moderate	
			Olanzapin	Moderate	
			Paliperidon	Moderate	
			Quetiapin	Moderate	
			Risperidon	Moderate	
			Trifluoperazin	Moderate	
22.	Valsartan	Antihipertensi	Aripiprazol	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menurunkan tekanan darah</li> <li>- Sakit kepala, pusing, pingsan, dan/atau perubahan denyut nadi atau detak jantung</li> </ul>
			Flufenazin	Moderate	
			Haloperidol	Moderate	
			Klorpromazin	Moderate	
			Klozapin	Moderate	
			Olanzapin	Moderate	
			Paliperidon	Moderate	
			Quetiapin	Moderate	
			Risperidon	Moderate	
			Trifluoperazin	Moderate	
23.	Verapamil	Antihipertensi	Aripiprazol	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menurunkan tekanan darah</li> <li>- Sakit kepala, pusing, pingsan, dan/atau perubahan denyut nadi atau detak jantung</li> </ul>
			Flufenazin	Moderate	
			Haloperidol	Moderate	
			Klorpromazin	Moderate	
			Klozapin	Moderate	
			Olanzapin	Moderate	
			Paliperidon	Moderate	
			Quetiapin	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Meningkatkan kadar quetiapin dalam darah</li> <li>- Meningkatkan risiko dan/atau keparahan efek samping seperti pusing, mengantuk, mulut kering, sembelit, peningkatan nafsu makan, penambahan berat badan, peningkatan kadar gula darah dan kolesterol atau trigliserida, gangguan kognitif dan motorik, gerakan otot yang tidak disengaja yang melibatkan wajah, lidah, atau bagian tubuh lainnya, kesulitan menelan, tekanan darah rendah (terutama pada awal pengobatan atau setelah peningkatan)</li> </ul>

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
					dosis), tekanan darah meningkat (dilaporkan pada anak-anak dan remaja), irama jantung tidak teratur dan kejang.
			Risperidon	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menurunkan tekanan darah</li> <li>- Sakit kepala, pusing, pingsan, dan/atau perubahan denyut nadi atau detak jantung</li> </ul>
			Trifluoperazin	Moderate	
24.	Aminofilin	Antiasma	Aripiprazol	-	-
			Flufenazin	Moderate	- Dapat menyebabkan kejang
			Haloperidol	-	-
			Klorpromazin	-	-
			Klozapin	-	-
			Olanzapin	-	-
			Paliperidon	-	-
			Quetiapin	-	-
			Risperidon	-	-
			Trifluoperazin	-	-
25.	Budesonid	Antiasma	Aripiprazol	Moderate	- Dapat meningkatkan metabolisme Aripiprazol
			Flufenazin	-	-
			Haloperidol	Moderate	- Konsentrasi serum Haloperidol dapat meningkat
			Klorpromazin	Minor	- Menurunkan efikasi terapi dari Klorpromazine
			Klozapin	Moderate	- Konsentrasi serum Klozapin dapat menurun
			Olanzapin	Moderate	- Dapat menyebabkan penurunan absorpsi Budesonide yang mengakibatkan berkurangnya konsentrasi serum dan berpotensi menurunkan efikasi
			Paliperidon	Moderate	- Dapat meningkatkan metabolisme Paliperidon
			Quetiapin	Moderate	- Dapat meningkatkan metabolisme Quetiapin
			Risperidon	Moderate	- Dapat meningkatkan metabolisme Risperidon
			Trifluoperazin	-	-
26.	Epinefrin	Antiasma	Aripiprazol	Moderate	- Dapat menurunkan efikasi dari Aripiprazol
			Flufenazin	Moderate	- Dapat menurunkan efikasi dari Flufenazin

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
			Haloperidol	Moderate	- Dapat menurunkan efikasi dari Haloperidol
			Klorpromazin	Moderate	- Dapat menurunkan efikasi dari Klorpromazin
			Klozapin	Moderate	- Dapat menurunkan efikasi dari Klozapin
			Olanzapin	Moderate	- Dapat menurunkan efikasi dari Olanzapin
			Paliperidon	Moderate	- Dapat menurunkan efikasi dari Paliperidon
			Quetiapin	Moderate	- Dapat menurunkan efikasi dari Quetiapin
			Risperidon	Moderate	- Dapat menurunkan efikasi dari Risperidon
			Trifluoperazin	Moderate	- Dapat menurunkan efikasi dari Trifluoperazin
27.	Fenoterol	Antiasma	Aripiprazol	Moderate	- Dapat menurunkan efikasi dari Aripiprazol
			Flufenazin	-	-
			Haloperidol	-	-
			Klorpromazin	Moderate	- Dapat menurunkan efikasi dari Klorpromazin
			Klozapin	Moderate	- Risiko atau keparahan penurunan motilitas gastrointestinal dapat meningkat
			Olanzapin	Moderate	- Dapat menurunkan efikasi dari Olanzapin
			Paliperidon	Moderate	- Dapat menurunkan efikasi dari Paliperidon
			Quetiapin	Moderate	- Dapat menurunkan efikasi dari Quetiapin
			Risperidon	Moderate	- Dapat menurunkan efikasi dari Risperidon
			Trifluoperazin	Moderate	- Dapat menurunkan efikasi dari Trifluoperazin
28.		Antiasma	Aripiprazol	Moderate	- Metabolisme dari Aripiprazol dapat menurun
			Flufenazin	Moderate	- Risiko atau tingkat keparahan depresi SSP dapat meningkat
			Haloperidol	Moderate	- Konsetrasi serum Klozapin dapat meningkat
			Klorpromazin	Minor	- Dapat menurunkan efikasi dari Klorpromazin
			Klozapin	Moderate	- Risiko atau tingkat keparahan depresi SSP dapat meningkat
			Olanzapin	Moderate	- Risiko atau tingkat keparahan depresi SSP dapat meningkat
			Paliperidon	Moderate	
			Quetiapin	Moderate	
			Risperidon	Moderate	
			Trifluoperazin	Moderate	

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
29.	Metilprednisolon	Antiasma	Aripiprazol	Moderate	- Dapat meningkatkan metabolisme Aripiprazol
			Flufenazin	-	-
			Haloperidol	Moderate	- Konsentrasi serum Haloperidol dapat meningkat
			Klorpromazin	Minor	- Efikasi terapi dari Klorpromazin dapat menurun
			Klozapin	Moderate	- Konsentrasi serum Haloperidol dapat menurun
			Olanzapin	-	-
			Paliperidon	-	-
			Quetiapin	-	-
			Risperidon	-	-
			Trifluoperazin	-	-
30.	Prednison	Antiasma	Aripiprazol	-	-
			Flufenazin	-	-
			Haloperidol	Moderate	- Konsentrasi serum Haloperidol dapat meningkat
			Klorpromazin	Moderate	- Efikasi terapi Klorpromazin dapat menurun
			Klozapin	Moderate	- Metabolisme Klozapin dapat menurun
			Olanzapin	-	-
			Paliperidon	Minor	- Dapat menurunkan tingkat ekskresi Quetiapin
			Quetiapin	Minor	
			Risperidon	-	-
			Trifluoperazin	-	-
31.	Prokaterol	Antiasma	Aripiprazol	Moderate	- Efikasi terapi Prokaterol dapat menurun
			Flufenazin	-	
			Haloperidol	-	
			Klorpromazin	Moderate	
			Klozapin	Moderate	
			Olanzapin	Moderate	
			Paliperidon	Moderate	
			Quetiapin	Moderate	
			Risperidon	Moderate	
			Trifluoperazin	Moderate	
32.	Salbutamol	Antiasma	Aripiprazol	Moderate	- Efikasi terapi Salbutamol dapat menurun
			Flufenazin	-	
			Haloperidol	Moderate	- Risiko atau tingkat keparahan perpanjangan QTc dapat meningkat
			Klorpromazin	Moderate	
			Klozapin	Moderate	

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
33.	Teofilin	Antiasma	Olanzapin	Moderate	- Efeksi terapi Salbutamol dapat menurun
			Paliperidon	Moderate	
			Quetiapin	Moderate	
			Risperidon	Moderate	
			Trifluoperazin	Moderate	
			Aripiprazol	Major	- Metabolisme dari Teofilin dapat menurun
			Flufenazin	Major	
			Haloperidol	Moderate	
			Klorpromazin	Moderate	
			Klozapin	Moderate	
34.	Terbutalin	Antiasma	Olanzapin	-	- Konsentrasi serum Haloperidol dapat meningkat
			Paliperidon	Major	
			Quetiapin	Major	
			Risperidon	Major	
			Trifluoperazin	Moderate	
			Aripiprazol	Moderate	- Metabolisme Teofilin dapat menurun
			Flufenazin	Moderate	
			Haloperidol	Major	
			Klorpromazin	Moderate	
			Klozapin	Major	
35.	Tiotropium	Antiasma	Olanzapin	Moderate	- Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur
			Paliperidon	Moderate	
			Quetiapin	Moderate	
			Risperidon	Moderate	
			Trifluoperazin	Moderate	
			Aripiprazol	Moderate	- Risiko atau tingkat keparahan perpanjangan QTc dapat meningkat
			Flufenazin	Moderate	
			Haloperidol	Major	
			Klorpromazin	Moderate	
			Klozapin	Major	

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
			Flufenazin	Moderate	- Dapat meningkatkan efek samping seperti mengantuk, penglihatan kabur, mulut kering, intoleransi panas, kemerahan, keringat berkurang, kesulitan buang air kecil, kram perut, sembelit, detak jantung cepat, kebingungan, masalah ingatan, dan glaukoma.
			Haloperidol	Moderate	
			Klorpromazin	Moderate	
			Klozapin	Moderate	
			Olanzapin	Moderate	
			Paliperidon	Moderate	
			Quetiapin	Moderate	- Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur
			Risperidon	Moderate	- Dapat meningkatkan efek samping seperti mengantuk, penglihatan kabur, mulut kering, intoleransi panas, kemerahan, keringat berkurang, kesulitan buang air kecil, kram perut, sembelit, detak jantung cepat, kebingungan, masalah ingatan, dan glaukoma.
			Trifluoperazin	Moderate	
			Klozapin	Moderate	
			Olanzapin	Moderate	
			Paliperidon	Moderate	
			Quetiapin	Moderate	
			Risperidon	Moderate	
			Trifluoperazin	Moderate	

- Perpanjangan QTc

Interval QT pada elektrokardiogram mencerminkan lamanya waktu yang dibutuhkan untuk repolarisasi ventrikel dan bervariasi dengan denyut jantung.<sup>(120)</sup> Ada beberapa pendekatan untuk menghitung interval QT yang dikoreksi untuk detak jantung (QTc) . Meskipun formula Bazett tetap yang paling banyak digunakan untuk pemantauan dan penelitian obat, formula koreksi alternatif, seperti formula Fridericia dan Framingham, telah terbukti paling akurat untuk mengoreksi tingkat dan meningkatkan prediksi kematian. Untuk memprediksi risiko secara akurat, baiknya terbiasa dengan formula koreksi alternatif. Perpanjangan interval QTc yang signifikan dikaitkan dengan peningkatan risiko takiaritmia ventrikel, *torsades de pointes* (TdP), yang dapat menyebabkan

konsekuensi yang mengancam jiwa (misalnya, fibrilasi ventrikel, kematian mendadak). Ketika interval QTc memanjang, keputusan tentang pilihan obat antipsikotik atau perubahan memerlukan penilaian manfaat risiko yang komprehensif. Interval QTc >500 msec dipandang sebagai ambang batas yang perlu diperhatikan; namun, “tidak ada interval QTc absolut di mana psikotropika tidak boleh digunakan”.

Di antara obat antipsikotik generasi pertama, klorpromazin, droperidol, thioridazin, dan pimozid terkait dengan risiko terbesar perpanjangan QTc. Haloperidol yang diberikan secara oral hanya sedikit peningkatan panjang interval QTc pada individu yang sehat; namun, risiko perpanjangan interval QTc dan TdP tampaknya lebih besar dengan pemberian intravena pada individu yang sakit secara fisik medis. Sebagian besar obat antipsikotik generasi kedua juga telah dikaitkan dengan beberapa perpanjangan interval QTc, dengan ziprasidon dan iloperidon memiliki kemungkinan terbesar perpanjangan QTc. Badan Pengawasan Obat telah mewajibkan peringatan tentang perpanjangan QTc disertakan dengan label produk untuk ziprasidon, quetiapin, iloperidon dan paliperidon. Faktor-faktor yang perlu dipertimbangkan ketika membuat keputusan tentang memilih atau mengubah obat antipsikotik termasuk apakah pasien menggunakan obat lain yang diketahui memperpanjang interval QTc; apakah pasien memiliki faktor-faktor yang akan mempengaruhi metabolisme obat, sehingga kadar obat menjadi lebih tinggi dalam darah (misalnya, status metabolisme yang buruk, interaksi obat-obat farmakokinetik, penyakit hati atau ginjal, toksisitas obat); apakah pasien diketahui memiliki faktor risiko jantung yang signifikan (misalnya, sindrom long-QT bawaan, penyakit jantung struktural atau fungsional, bradikardia, riwayat keluarga dengan kematian jantung mendadak); dan faktor lain yang terkait dengan

peningkatan risiko TdP (misalnya, jenis kelamin perempuan; usia lanjut; riwayat pribadi perpanjangan QTc yang diinduksi obat; penyakit akut yang parah; kelaparan; risiko atau adanya hipokalemia, hipomagnesemia, atau hipokalsemia). Untuk individu dengan faktor risiko ini, obat antipsikotik dengan peringatan peraturan atau mereka yang diketahui memiliki risiko perpanjangan QTc tidak direkomendasikan untuk digunakan jika alternatif pengobatan yang lebih aman tersedia. Masukan dari dokter dengan kompetensi di bidang pembuluh darah dan jantung harus dipertimbangkan ketika ada penyakit jantung yang signifikan atau faktor risiko lain untuk perpanjangan QTc, (jika EKG normal, bisa diberikan langsung; namun jika ada abnormalitas EKG, aritmia, konsultasi) cek kardiologi rutin tidak diindikasikan untuk pasien tanpa faktor risiko jantung.

- Takikardia

Takikardia bisa primer (misalnya, dengan klozapin), respons refleks terhadap hipotensi ortostatik, atau akibat efek antikolinergik. Takikardia sangat umum pada individu yang diobati dengan klozapin, tetapi mungkin juga terlihat pada individu yang diobati dengan obat antipsikotik lain, terutama fenotiazin potensi rendah. Meskipun pasien yang sehat mungkin dapat mentolerir peningkatan denyut nadi istirahat, namun tidak pada pasien dengan penyakit jantung yang sudah ada sebelumnya. Pada pasien dengan takikardia yang signifikan (denyut jantung diatas 110-120 denyut per menit), diperlukan EKG, untuk penilaian untuk penyebab potensial takikardia lainnya (misalnya, demam, anemia, merokok, hipertiroidisme, penyakit pernapasan, gangguan kardiovaskular, kafein dan stimulan lainnya. efek samping obat lain).

Pada awal pengobatan dengan klozapin, kemungkinan miokarditis harus dipertimbangkan. Strategi manajemen untuk takikardia terkait obat antipsikotik

termasuk mengurangi dosis obat, menghentikan obat dengan sifat antikolinergik atau sifat stimulasi, dan menggunakan strategi yang dijelaskan di atas untuk mengurangi hipotensi ortostatik yang mendasari takikardia. Terdapat laporan kasus penggunaan obat-obatan seperti agen penghambat reseptor beta untuk takikardi persisten dan signifikan dengan pemberian klozapin. Namun demikian, pengobatan tidak diindikasikan kecuali pasien menunjukkan gejala atau denyut jantung pasien secara substansial lebih besar dari 120 denyut per menit karena data dari penelitian yang lebih ketat tidak tersedia dan obat-obatan ini dapat berkontribusi pada efek samping lain, seperti hipotensi ortostatik. Jika takikardia disertai rasa nyeri dada, pemendekan nafas, demam atau tanda-tanda infark miokard atau masalah jantung lainnya, diperlukan asesmen darurat.

c) Efek Samping Endokrin

- Disregulasi Glukosa dan Diabetes Melitus

Beberapa obat antipsikotik, khususnya klozapin dan olanzapin, dikaitkan dengan peningkatan risiko hiperglikemia dan diabetes. Rumitnya evaluasi risiko diabetes terkait antipsikotik karena beberapa pasien dengan psikosis episode pertama tampaknya telah memiliki regulasi glukosa abnormal sebelum pengobatan antipsikotik. Selain itu, obesitas dan penambahan berat badan terkait pengobatan turut berkontribusi terhadap risiko diabetes. Ada beberapa pasien tanpa faktor risiko lain yang diketahui, mengalami resistensi insulin pada awal pengobatan antipsikotik. Pada beberapa individu, ketoasidosis diabetikum dan koma hiperosmolar nonketotik telah dilaporkan tanpa adanya diagnosis diabetes yang diketahui. Mengingat kejadian langka hiperglikemia ekstrim, ketoasidosis, koma hiperosmolar, atau mortalitas dan saran dari studi epidemiologi tentang peningkatan risiko efek samping pengobatan yang

muncul dengan obat antipsikotik generasi kedua, Badan Pengawasan Obat telah meminta agar semua produsen obat antipsikotik generasi kedua menyertakan peringatan dalam produk mereka, label tentang hiperglikemia dan diabetes mellitus. Ketika individu dengan skizofrenia berkembang menjadi diabetes, prinsip-prinsip manajemen harus mengikuti pedoman penanganan pasien diabetes yang ada.

Interaksi antara obat antipsikotik dengan antidiabetes oral dapat dilihat di tabel berikut ini:

Tabel 17. Interaksi Obat Antidiabetes dengan Antipsikotik

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
1.	Akarbose	Antidiabetes Oral	Aripiprazol	Moderate	- Dapat mempengaruhi kadar gula darah dan menurunkan efikasi Akarbose  - Dapat menurunkan efikasi Akarbose  - Dapat mempengaruhi kadar gula darah dan menurunkan efikasi Akarbose
			Flufenazin	Moderate	
			Haloperidol	Moderate	
			Klorpromazin	Moderate	
			Klozapin	Moderate	
			Olanzapin	Moderate	
			Paliperidon	Moderate	
			Quetiapin	Moderate	
			Risperidon	Moderate	
			Trifluoperazin	Moderate	
2.	Glibenklamid	Antidiabetes Oral	Aripiprazol	Moderate	- Dapat mempengaruhi kadar gula darah dan menurunkan efikasi Akarbose  - Dapat meningkatkan kadar serum Haloperidol  - Dapat mempengaruhi kadar gula darah dan menurunkan efikasi Akarbose
			Flufenazin	Moderate	
			Haloperidol	Moderate	
			Klorpromazin	Moderate	
			Klozapin	Moderate	
			Olanzapin	Moderate	
			Paliperidon	Moderate	
			Quetiapin	Moderate	
			Risperidon	Moderate	
			Trifluoperazin	Moderate	
3.	Glikazid	Antidiabetes Oral	Aripiprazol	Moderate	- Dapat menurunkan efikasi terapi Aripiprazol  - Dapat menurunkan efikasi terapi Flufenazin
			Flufenazin	Moderate	

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
			Haloperidol	Moderate	- Dapat menurunkan efikasi terapi Haloperidol
			Klorpromazin	Moderate	- Dapat menurunkan efikasi terapi Klorpromazin
			Klozapin	Moderate	- Dapat menurunkan efikasi terapi Klozapin
			Olanzapin	Moderate	- Dapat menurunkan efikasi terapi Olanzapin
			Paliperidon	Moderate	- Dapat menurunkan efikasi terapi Paliperidon
			Quetiapin	Moderate	- Dapat menurunkan efikasi terapi Quetiapin
			Risperidon	Moderate	- Dapat menurunkan efikasi terapi Risperidon
			Trifluoperazin	Moderate	- Dapat menurunkan efikasi terapi Trifluoperazin
4.	Glikuidon	Antidiabetes Oral	Aripiprazol	Moderate	- Dapat menurunkan efikasi terapi Aripiprazol
			Flufenazin	Moderate	- Dapat menurunkan efikasi terapi Flufenazin
			Haloperidol	Moderate	- Dapat menurunkan efikasi terapi Haloperidol
			Klorpromazin	Moderate	- Dapat menurunkan efikasi terapi Klorpromazin
			Klozapin	Moderate	- Dapat menurunkan efikasi terapi Klozapin
			Olanzapin	Moderate	- Dapat menurunkan efikasi terapi Olanzapin
			Paliperidon	Moderate	- Dapat menurunkan efikasi terapi Paliperidon
			Quetiapin	Moderate	- Dapat menurunkan efikasi terapi Quetiapin
			Risperidon	Moderate	- Dapat menurunkan efikasi terapi Risperidon
			Trifluoperazin	Moderate	- Dapat menurunkan efikasi terapi Trifluoperazin

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
5.	Glimepirid	Antidiabetes Oral	Aripiprazol	Moderate	- Dapat mempengaruhi kadar gula darah dan menurunkan efikasi Glimepirid  - Dapat menurunkan efikasi Glimepirid  - Dapat mempengaruhi kadar gula darah dan menurunkan efikasi Glimepirid
			Flufenazin	Moderate	
			Haloperidol	Moderate	
			Klorpromazin	Moderate	
			Klozapin	Moderate	
			Olanzapin	Moderate	
			Paliperidon	Moderate	
			Quetiapin	Moderate	
			Risperidon	Moderate	
			Trifluoperazin	Moderate	
6.	Glipizid	Antidiabetes Oral	Aripiprazol	Moderate	- Dapat mempengaruhi kadar gula darah dan menurunkan efikasi Glipizid  - Dapat menurunkan efikasi Glipizid  - Dapat mempengaruhi kadar gula darah dan menurunkan efikasi Glipizid
			Flufenazin	Moderate	
			Haloperidol	Moderate	
			Klorpromazin	Moderate	
			Klozapin	Moderate	
			Olanzapin	Moderate	
			Paliperidon	Moderate	
			Quetiapin	Moderate	
			Risperidon	Moderate	
			Trifluoperazin	Moderate	
7.	Metformin	Antidiabetes Oral	Aripiprazol	Moderate	- Dapat mempengaruhi kadar gula darah dan menurunkan efikasi Metformin  - Dapat menurunkan efikasi Metformin  - Dapat mempengaruhi kadar gula darah dan menurunkan efikasi Metformin
			Flufenazin	Moderate	
			Haloperidol	Minor	
			Klorpromazin	Moderate	
			Klozapin	Moderate	
			Olanzapin	Moderate	
			Paliperidon	Moderate	
			Quetiapin	Moderate	
			Risperidon	Moderate	
			Trifluoperazin	Moderate	
8.	Pioglitazon	Antidiabetes Oral	Aripiprazol	Moderate	- Dapat mempengaruhi kadar gula darah dan menurunkan efikasi Pioglitazon  - Konsentrasi serum Haloperidol dapat meningkat  - Dapat mempengaruhi kadar gula darah dan menurunkan efikasi Pioglitazon
			Flufenazin	Moderate	
			Haloperidol	Moderate	
			Klorpromazin	Moderate	
			Klozapin	Moderate	
			Olanzapin	Moderate	
			Paliperidon	Moderate	
			Quetiapin	Moderate	

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
			Risperidon	Moderate	
			Trifluoperazin	Moderate	
9.	Sitaglipin	Antidiabetes Oral	Aripiprazol	Moderate	- Dapat mempengaruhi kadar gula darah dan menurunkan efikasi Sitagliptin  - Konsentrasi serum Haloperidol dapat meningkat  - Dapat mempengaruhi kadar gula darah dan menurunkan efikasi Sitagliptin
			Flufenazin	Moderate	
			Haloperidol	Moderate	
			Klorpromazin	Moderate	
			Klozapin	Moderate	
			Olanzapin	Moderate	
			Paliperidon	Moderate	
			Quetiapin	Moderate	
			Risperidon	Moderate	
			Trifluoperazin	Moderate	
10.	Vildagliptin	Antidiabetes Oral	Aripiprazol	Moderate	- Efikasi terapi Vildagliptin dapat menurun  - Efikasi terapi Vildagliptin dapat menurun
			Flufenazin	-	
			Haloperidol	Moderate	
			Klorpromazin	Moderate	
			Klozapin	Moderate	
			Olanzapin	Moderate	
			Paliperidon	Moderate	
			Quetiapin	Moderate	
			Risperidon	Moderate	
			Trifluoperazin	-	
11.	Insulin	Antidiabetes Parenteral	Aripiprazol	Moderate	- Dapat mempengaruhi kadar gula darah dan menurunkan efikasi Insulin  - Efikasi terapi Insulin dapat menurun  - Dapat mempengaruhi kadar gula darah dan menurunkan efikasi Insulin
			Flufenazin	Moderate	
			Haloperidol	Moderate	
			Klorpromazin	Moderate	
			Klozapin	Moderate	
			Olanzapin	Moderate	
			Paliperidon	Moderate	
			Quetiapin	Moderate	
			Risperidon	Moderate	
			Trifluoperazin	Moderate	

- Hiperprolaktinemia

Peningkatan prolaktin sering terjadi pada pasien yang diobati dengan antipsikotik, terjadi peningkatan sekresi prolaktin oleh aksi inhibitorik dopamin pada sel laktotropik di hipofisis anterior. Hiperprolaktinemia

lebih sering pada penggunaan antipsikotik yang lebih kuat dalam memblokir reseptor dopamin.

Pada pria dan wanita, gangguan terkait prolaktin pada aksis hipotalamus-hipofisis-gonad dapat menyebabkan penurunan minat seksual dan gangguan fungsi seksual. Efek lain dari hiperprolaktinemia termasuk nyeri payudara, pembesaran payudara, dan laktasi. Karena prolaktin juga mengatur fungsi gonad, hiperprolaktinemia dapat menyebabkan penurunan produksi hormon gonad, termasuk estrogen dan testosteron, yang mengakibatkan gangguan siklus menstruasi pada wanita. Pada ibu menyusui, penekanan prolaktin dapat merugikan.

Keadaan hipogonadal kronis dapat meningkatkan risiko osteopenia/osteoporosis dan patah tulang pada individu dengan skizofrenia, tetapi hubungan langsung dengan hiperprolaktinemia yang diinduksi antipsikotik belum dapat dipastikan. Selain itu, beberapa kekhawatiran tentang potensi efek hiperprolaktinemia terhadap risiko kanker payudara atau endometrium; namun, bukti yang ada menunjukkan bahwa risiko tersebut, jika ada, kemungkinannya kecil.

Jika pasien mengalami gejala klinis peningkatan prolaktin, dosis obat antipsikotik dapat dikurangi, atau rejimen pengobatan dapat dialihkan ke antipsikotik dengan efek yang lebih kecil pada prolaktin misalnya obat yang memiliki aktivitas agonis parsial pada reseptor dopamine. Pemberian agonis dopamine, seperti bromokriptin juga dapat dipertimbangkan.

#### - Gangguan Fungsi Seksual

Beberapa pasien skizofrenia melaporkan kesulitan fungsi seksual mereka. Meskipun beberapa faktor cenderung berkontribusi dan tingkatannya sangat bervariasi, namun jelas bahwa pengobatan antipsikotik berkontribusi terhadap disfungsi seksual. Efek antipsikotik pada fungsi seksual dapat dimediasi secara langsung melalui aksi obat pada reseptor adrenergik

dan serotonergik, atau secara tidak langsung melalui efek pada hormon prolaktin dan gonad. Hilangnya libido dan anorgasmia dapat terjadi pada pria dan wanita; disfungsi ereksi dan gangguan ejakulasi juga terjadi pada pria. Ejakulasi retrograde juga telah dilaporkan dengan obat antipsikotik spesifik (misalnya, thioridazine, risperidon). Selain itu, penting untuk dicatat bahwa priapisme juga dapat terjadi terkait dengan pengobatan antipsikotik, terutama pada individu dengan faktor risiko lain yang mendasari seperti penyakit sel sabit (*sickle cell disease*).

Meskipun kejadian disfungsi seksual dengan obat antipsikotik cukup tinggi, banyak pasien tidak akan secara spontan melaporkan kesulitan tersebut. Oleh karena itu, penting untuk menanyakan secara spesifik tentang efek samping ini kepada pasien. Skala penilaian terstruktur juga ada untuk menilai efek samping seksual selama pengobatan antipsikotik, dan ini dapat digunakan untuk melengkapi informasi yang diperoleh melalui wawancara. Edukasi tentang efek samping seksual obat juga dapat diberikan kepada pasien untuk mengkomunikasikan bahwa gejala ini dapat terjadi tetapi dapat diatasi.

Ketika efek samping seksual dari terapi antipsikotik menjadi masalah yang signifikan untuk pasien, maka pengurangan dosis obat atau perubahan pengobatan dapat dipertimbangkan, selain penilaian faktor potensial lain yang berkontribusi (misalnya, hiperprolaktinemia, obat lain, faktor psikologis). Jika terjadi priapisme, perlu konsultasi segera dengan konsultan ahli urologi.

d) Efek Samping Gastrointestinal

Efek samping gastrointestinal yang paling umum dari obat antipsikotik terkait dengan efek samping antikolinergik, termasuk mulut kering dan konstipasi, seperti disebutkan dalam sub-bagian “Pengobatan-Efek Samping yang Muncul dari Obat Antipsikotik.” Pasien dan keluarga harus

diedukasi tentang pemantauan konstipasi, dan, jika ada, konstipasi harus segera dilaporkan ke dokter. Pada pemberian klozapin khususnya, hipomotilitas gastrointestinal dapat menjadi parah dan dapat mengakibatkan impaksi tinja atau ileus paralitik. Jadi, jika konstipasi parah atau tidak sembuh, pasien harus segera mendapatkan perawatan medis.

Untuk mencegah terjadinya konstipasi pada pasien dengan peningkatan risiko misalnya, pasien yang lebih tua, pasien yang diobati dengan klozapin, dosis dan jumlah obat yang berkontribusi seperti obat antikolinergik dan opioid lainnya dapat diminimalkan. Pelunak tinja (misalnya, docusate) dapat diberikan. Aktivitas dan olahraga harus didorong untuk merangsang motilitas.

Jika konstipasi berkembang, pengobatan awal dapat mencakup pelunak tinja (misalnya, docusate) atau pencahar osmotik (misalnya, laktulosa, polietilen glikol, bisacodyl). Perawatan lini kedua termasuk pencahar stimulan (misalnya sodium picosulfate). Jika sembelit berlanjut, enema harus dipertimbangkan. Kombinasi perawatan mungkin diperlukan untuk mengobati sembelit dan mencegah kekambuhannya.

Efek hepatik juga telah dilaporkan dengan obat antipsikotik, termasuk peningkatan kadar enzim hati dan penyakit kuning kolestatik. Penyakit kuning kolestatik jarang terjadi dan telah dilaporkan terutama dengan klorpromazin. Biasanya terjadi dalam bulan pertama setelah memulai pengobatan dan umumnya memerlukan penghentian pengobatan. Namun, mengingat frekuensi relatif ikterus yang diinduksi antipsikotik, etiologi lain untuk ikterus harus dievaluasi sebelum penyebabnya dinilai disebabkan obat antipsikotik.

e) Efek Hematologi

Untuk efek hematologi, perhatian terbesar pada pemberian klozapin; namun juga telah dilaporkan dengan agen antipsikotik lain, termasuk inhibisi leukopoiesis, purpura, anemia hemolitik, dan pansitopenia. Misalnya pemberian

klorpromazin, bisa terjadi leukopenia benign sementara (jumlah sel darah putih <3.500/mm<sup>3</sup>) dan neutropenia berat telah dilaporkan pada 0,08% pasien, biasanya dalam beberapa bulan pertama pengobatan.

Tidak ada etiologi yang jelas dari neutropenia berat atau agranulositosis dengan obat antipsikotik. Pada klozapin, mungkin terjadi sifat poligenik kompleks, melibatkan lokus antigen leukosit manusia atau sekelompok gen transporter hati. Perkiraan awal menunjukkan bahwa neutropenia berat akan berkembang pada 1 -2% pasien yang diobati dengan klozapin, dengan agranulositosis fatal pada sekitar 15% dari individu tersebut. Namun, data dari 5 tahun awal pemantauan pemberian klozapin menunjukkan tingkat neutropenia berat sebesar 0,38%, dengan kematian hanya terjadi pada 3,1% dari kasus tersebut. Sebuah meta-analisis baru-baru ini menunjukkan kejadian neutropenia berat pada 0,9% pasien yang diobati dengan klozapin, dengan tingkat kematian kasus untuk individu dengan neutropenia berat sebesar 2,1%. Untuk kelompok pasien yang diobati dengan klozapin, insiden kematian akibat neutropenia berat adalah 0,013%, menunjukkan bahwa klozapin cukup aman dengan pemantauan yang tepat. Namun demikian, pasien yang menerima klozapin harus disarankan untuk segera melaporkan tanda-tanda infeksi (misalnya, sakit tenggorokan, demam, lemah, lesu) sehingga dapat diambil keputusan untuk mendapatkan evaluasi tambahan. Jika neutropenia berkembang menjadi berat, biasanya akan reversibel jika klozapin segera dihentikan dan komplikasi sekundernya (misalnya, sepsis) diberikan pengobatan intensif. Faktor perangsang koloni granulosit telah digunakan untuk mempercepat fungsi granulopoetik dan mempersingkat waktu pemulihan.

Meskipun ada laporan tentang keberhasilan penggunaan kembali klozapin setelah neutropenia berat, namun risiko kekambuhan tetap tinggi. Untuk pasien dengan respon klinis yang baik terhadap klozapin setelah beberapa percobaan yang gagal dari obat antipsikotik lainnya,

manfaat dan risiko untuk mencoba memberikan obat lagi (*rechallenge*) memerlukan pertimbangan dan diskusi menyeluruh dengan pasien dan anggota keluarga yang terlibat.

f) Efek Samping Neurologis

- Dystonia Akut

Dystonia akut yang diinduksi obat didefinisikan dalam DSM-5 sebagai [a] kontraksi otot yang abnormal dan berkepanjangan pada otot mata (krisis okulogirik), kepala, leher (torticollis atau retrocollis), anggota badan, atau batang tubuh; yang berkembang dalam beberapa hari setelah memulai atau menaikkan dosis obat (seperti neuroleptik) atau setelah mengurangi dosis obat yang digunakan untuk mengobati gejala ekstrapiramidal.

Spasme distonik otot aksial sepanjang medula spinalis dapat menyebabkan opistotonus, di mana kepala, leher, dan tulang belakang mengalami hiperekstensi dalam posisi melengkung. Dystonia akut juga dapat muncul sebagai spasme laring yang mengancam jiwa, yang mengakibatkan ketidakmampuan untuk bernapas. Istonia akut onsetnya tiba-tiba dan menyakitkan dan dapat menyebabkan penderitaan pada pasien. Karena penampilan dystonia akut yang dramatis, tenaga medis atau tenaga kesehatan yang tidak terbiasa dengan kondisi ini mungkin salah mengaitkan reaksi ini dengan tanda katatonik atau perilaku disorganisasi pasien, dan krisis okulogirik terkadang dapat disalah artikan sebagai indikasi aktivitas kejang.

Pada individu yang diobati dengan obat antipsikotik generasi pertama, diperkirakan hingga 10% pasien mungkin mengalami episode dystonia akut, dan dengan antipsikotik generasi kedua, tingkat dystonia akut berkurang menjadi 2%. Faktor lain yang meningkatkan risiko dystonia akut dengan obat antipsikotik yaitu usia muda, jenis kelamin laki-laki,

etnis, penggunaan kokain baru-baru ini, dosis obat yang tinggi, dan rute pemberian obat intra-muskular.

- Akathisia

Akathisia akut yang diinduksi obat didefinisikan dalam DSM-5 sebagai [s] keluhan subjektif gelisah, sering disertai dengan gerakan berlebihan yang diamati (misalnya, gerakan kaki gelisah, goyang dari kaki ke kaki, mondar-mandir, ketidakmampuan untuk duduk atau berdiri diam), berkembang dalam beberapa minggu setelah memulai atau menaikkan dosis obat (seperti neuroleptik) atau setelah mengurangi dosis obat yang digunakan untuk mengobati gejala ekstrapiramidal.

Akathisia terkadang sulit dibedakan dari agitasi psikomotor terkait psikosis, sehingga menaikkan dosis obat antipsikotik yang justru berakibat peningkatan gejala akathisia. Pada bentuk ringan, meskipun pasien masih dapat mengendalikan sebagian besar gerakan, akathisia tetap menimbulkan ketidaknyamanan yang signifikan dan sering menjadi penyebab ketidakpatuhan terhadap pengobatan antipsikotik. Jika tidak ditangani, akathisia dapat menyebabkan disforia dan pada beberapa kasus dapat memicu perilaku bunuh diri. Tingkat akathisia yang dilaporkan bervariasi dari 10-5% hingga sepertiga pasien yang diobati dengan obat antipsikotik, bahkan ketika menggunakan antipsikotik generasi kedua.

- Parkinsonisme

Parkinsonisme yang diinduksi obat, neuroleptik dan obat lainnya di DSM-5, didefinisikan sebagai [p]arkinsonian tremor, kekakuan otot, akinesia (yaitu, kehilangan gerakan atau kesulitan memulai gerakan), atau bradikinesia (yaitu, perlambatan gerak) yang berkembang dalam beberapa minggu setelah memulai atau menaikkan dosis obat (misalnya, neuroleptik) atau setelah mengurangi dosis obat yang digunakan untuk mengobati gejala ekstrapiramidal.

Gejala parkinsonisme yang diinduksi obat ini bergantung pada dosis dan umumnya sembuh dengan penghentian obat antipsikotik. Parkinsonisme yang diinduksi obat dapat mempengaruhi fungsi emosional dan kognitif, kadang-kadang tanpa adanya gejala motorik yang terdeteksi. Akibatnya, sulit untuk membedakan gejala negatif skizofrenia atau depresi yang menyertai dari parkinsonisme yang diinduksi obat. Selain itu, fitur emosional dan kognitif dari parkinsonisme yang diinduksi obat dapat menjadi tidak menyenangkan secara subyektif dan dapat berkontribusi pada kepatuhan pengobatan yang buruk.

- Sindrom Neuroleptik Maligna

Sindrom Neuroleptik Maligna (SNM) ditandai dengan trias klasik rigiditas, hipertermia  $> 38^{\circ}\text{C}$  pada setidaknya dua kesempatan, diukur secara oral), dan labilitas sistem saraf simpatik, termasuk hipertensi dan takikardia, dalam konteks paparan antagonis dopamin (atau penghentian agonis dopamin), biasanya dalam 72 jam dari perkembangan gejala. Selain itu, SNM dikaitkan dengan peningkatan kadar kreatin kinase serum (biasanya, setidaknya empat kali batas atas normal), takipnea, perubahan status mental (misalnya, delirium, stupor), dan tidak adanya identifikasi etiologi lain untuk gejala ini. Onset dan gambaran klinis SNM dapat bervariasi, sehingga membuat pengenalan lebih sulit. Jika salah didiagnosis dan salah penanganan, SNM bisa berakibat fatal.

Diagnosis banding pada pasien dengan kemungkinan SNM termasuk katatonias maligna, hipertermia maligna (berkaitan dengan pemberian anestesi), *heat stroke* (dimana pasien yang diobati dengan antipsikotik memiliki kerentanan tinggi), sindrom serotonin (pada pasien yang juga menggunakan obat serotonergik seperti penghambat ambilan serotonin selektif), peningkatan kadar serum kreatinin kinase, demam yang berhubungan dengan pengobatan klozapin,

penghentian alkohol atau obat penenang, sindrom antikolinergik, hipertermia yang berhubungan dengan penggunaan stimulan dan halusinogen, infeksi sistem saraf pusat, ensefalitis limbik, dan inflamasi atau kondisi autoimun.

SNM telah dilaporkan dengan hampir semua obat yang memblok reseptor dopamin, tetapi risiko kejadian yang lebih besar tampaknya terkait dengan obat antipsikotik generasi pertama potensi tinggi. Risiko juga dapat meningkat dengan penggunaan sediaan obat antipsikotik intramuskular jangka-pendek, penggunaan dosis total obat yang lebih tinggi, atau peningkatan dosis obat antipsikotik yang cepat. Faktor risiko tambahan untuk SNM termasuk agitasi akut, dehidrasi, kelelahan, kekurangan zat besi, penyakit fisik, kecacatan neurologis yang sudah ada sebelumnya, dan episode SNM sebelumnya.

Karena SNM jarang terjadi, dengan perkiraan kejadian 0,01%-0,02% di antara individu yang diobati dengan antipsikotik, sebagian besar bukti mengenai penanganan SNM berasal dari laporan kasus. Obat antipsikotik harus dihentikan, dan pengobatan suportif diberikan untuk menjaga hidrasi serta mengatasi demam dan gangguan kardiovaskular, ginjal, atau gejala lainnya. SNM biasanya sembuh sendiri, resolusi terjadi dalam seminggu setelah penghentian pengobatan pada sebagian besar pasien; namun, gejala SNM yang berkepanjangan memang dapat terjadi dan mungkin berhubungan dengan penggunaan obat antipsikotik LAI.

Selain penghentian antipsikotik dan perawatan suportif, sejumlah pendekatan telah digunakan untuk mengatasi SNM, meskipun bukti terbatas pada laporan kasus. Benzodiazepin, seperti lorazepam, telah digunakan karena manfaatnya dalam mengobati katatonias dan terdapat paralelitas antara katatonias maligna dan SNM. Bromokriptin, sebagai agonis

reseptor D2 postsinaptik, telah digunakan untuk melawan efek antagonis dopamin dari obat antipsikotik. Dantrolene, relaksan otot rangka kerja langsung, juga telah digunakan, terutama pada kasus SNM yang parah, manfaatnya dalam mengobati hipertermia maligna.

Ketika SNM tidak merespon intervensi ini atau gejala katatonik bertahan setelah resolusi SNM, laporan kasus menunjukkan bahwa ECT dapat memberikan manfaat. Setelah SNM teratasi, pengobatan antipsikotik harus dilanjutkan dengan hati-hati karena kekambuhan dapat terjadi. Umumnya, terapi dimulai dengan obat selain pemicu sebelumnya, yang memiliki potensi lebih rendah memblokir reseptor dopamin D2, dan dosis dinaikkan secara bertahap.

#### Kejang

Di antara obat antipsikotik, klozapin dikaitkan dengan kemungkinan kejang, dan pasien dengan riwayat kejang idiopatik atau diinduksi-obat mungkin memiliki risiko lebih tinggi. Meskipun kejang tonik-klonik umum paling sering terjadi, jenis kejang lain dapat terjadi. Kejang juga dapat didahului oleh mioklonus atau serangan jatuh.

Risiko kejang dengan klozapin meningkat dengan peningkatan dosis yang cepat serta pada level darah atau dosis obat tinggi. Tingkat kejang keseluruhan adalah 2,8%; dengan pengobatan dosis rendah (599 mg/hari) risikonya adalah 4,4%. Oleh karena itu, titrasi awal dosis klozapin yang lambat sangat penting, dan pasien harus diperingatkan untuk tidak mengemudi atau terlibat dalam aktivitas berbahaya lainnya saat klozapin sedang dititrasi. Pada individu dengan risiko tinggi kejang, pengobatan profilaksis dengan obat antikonvulsan dapat dipertimbangkan. Obat antipsikotik generasi pertama juga dapat menurunkan ambang kejang dengan cara yang berhubungan dengan dosis dan menghasilkan pengembangan kejang tonik-

klonik umum. Namun demikian, pada rentang dosis biasa, tingkat kejang di bawah 1% untuk semua obat antipsikotik generasi pertama.

Pada pasien yang mengalami kejang saat pengobatan klozapin atau obat antipsikotik lain, konsultasi ke sejawat ahli neurologi akan penting untuk menentukan risiko kejang lebih lanjut, menentukan apakah terapi antikonvulsan (misalnya, asam valproat) diindikasikan, dan berkolaborasi dalam menentukan apakah perlu melakukan perubahan untuk rejimen antipsikotik pasien.

- Sindrom Tardif, Termasuk Tardif Diskinesia

Sindrom tardif adalah gangguan gerakan involunter abnormal persisten yang disebabkan oleh paparan obat antipsikotik secara terus-menerus, yang paling umum adalah tardif diskinesia, distonia, dan akathisia. Gejala ini muncul di tahapan lanjut pengobatan dibandingkan distonia akut, akathisia, atau parkinsonisme yang diinduksi obat, dan geja;a bertahan dan bahkan dapat meningkat, meskipun dosis atau penghentian obat antipsikotik telah dikurangi. Biasanya, tardif diskinesia muncul sebagai "gerakan athetoid atau korea yang involuntir (berlangsung setidaknya beberapa minggu) umumnya pada lidah, wajah dan rahang bawah, dan ekstremitas (tetapi kadang-kadang melibatkan otot faring, diafragma, atau batang tubuh)".

Diskinesia tardif telah dilaporkan setelah terpapar salah satu obat antipsikotik yang tersedia terjadi pada tingkat sekitar 4-8% per tahun pada pasien dewasa yang diobati dengan antipsikotik generasi pertama.

Risiko pada obat generasi pertama tiga kali lipat dibandingkan dengan generasi kedua. Berbagai faktor dikaitkan dengan kerentanan yang lebih besar terhadap tardif diskinesia, termasuk usia lebih dari 55 tahun; jenis kelamin perempuan; ras/etnis kulit putih atau Afrika; adanya gangguan mood, cacat intelektual, atau jejas sistem saraf pusat; dan riwayat akathisia atau saat

ini, parkinsonisme yang signifikan secara klinis, atau reaksi distonik akut.

Meskipun sebagian besar pasien yang mengalami tardif diskinesia memiliki gejala ringan, sebagian kecil akan berkembang menjadi gejala derajat sedang atau berat. Tardif diskinesia dapat berdampak signifikan pada kualitas hidup dan dikaitkan dengan penarikan diri secara sosial. Meskipun dampaknya dipengaruhi oleh tingkat keparahan diskinesia tardif, individu dengan gejala ringan juga dapat mengalami efek negatif kualitas hidup.

Evaluasi risiko tardif diskinesia diperumit oleh fakta bahwa gerakan diskinetik dapat diamati dengan pengurangan dosis obat antipsikotik, yang disebut diskinesia *withdrawal-emergent*. Fluktuasi gejala juga sering terjadi dan dapat dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti stresor psikososial. Diskinesia spontan, yang secara klinis tidak dapat dibedakan dari tardif diskinesia, telah ditemukan pada pasien usia lanjut sebelum pemberian obat antipsikotik dan hingga 20% pasien yang tidak pernah diobati dengan skizofrenia kronis. Evaluasi keberadaan sindrom tardif penting untuk mengidentifikasinya, meminimalkan perburukan, dan memulai pengobatan yang diindikasikan secara klinis.

g) Efek oftalmologis

Perubahan okular terkait pemberian obat antipsikotik seperti deposit lensa (deposit pigmentasi atau denaturasi protein di permukaan lensa), katarak (lensa menjadi kabur karena koalesensi protein), deposit kornea dan retinopati pigmentasi. Namun efek oftalmologis yang paling umum dari obat antipsikotik terkait dengan efek antikolinergik, misalnya penglihatan kabur.

Retinopati pigmentosa dan kekeruhan kornea dapat terjadi dengan pemberian kronis obat potensi rendah thioridazin dan klorpromazin, terutama pada dosis tinggi (misalnya, lebih dari 800 mg/hari thioridazine).

Faktor risiko katarak yaitu usia di atas 60 tahun, riwayat keluarga, trauma mata, keterpaparan sinar matahari, kebiasaan merokok, konsumsi alkohol dan penggunaan obat-obatan lain seperti kortikosteroid, amiodaron, allopurinol, miotik dan obat fenotiazin. Dengan antipsikotik generasi kedua, termasuk quetiapin, tidak ditemukan peningkatan kemungkinan perkembangan katarak. Jika pasien menjalani operasi katarak, ada laporan kasus sindrom *floppy-iris* intraoperatif pada individu yang diobati dengan obat antipsikotik, komplikasi yang telah dikaitkan dengan penggunaan obat yang memblokir reseptor 1-adrenergik. Meskipun efek oftalmologis yang merugikan dari obat antipsikotik jarang terjadi, pasien perlu didorong untuk rutin memeriksakan mata guna menjaga penglihatan, terutama karena tingginya angka diabetes dan kondisi lain yang dapat mempengaruhinya.

Tabel 18. Jadwal Pemantauan Perubahan  
Okular-diinduksi Antipsikotik

Nama Obat	Baseline	Minggu		Bulan					Pemantauan Jangka Panjang	
		1	2	1	2	3	6	12		
Antipsikotik Generasi Kedua										
Aripiprazol	Ya								Atas indikasi	
Klozapin	Ya								Atas indikasi	
Olanzapin	Ya								Atas indikasi	
Paliperidon	Ya								Atas indikasi	
Quetiapin	Ya								Atas indikasi	
Risperidon	Ya								Atas indikasi	
Ziprazidone	Ya								Atas indikasi	
Anntipsikotik Generasi Pertama										
Klorpromazin	Ya						Ya	Ya	Atas indikasi,	
Flufenazin	Ya						Ya	Ya	tiap 6 bulan	
Haloperidol	Ya						Ya	Ya	Atas indikasi,	
Trifluoperazin	Ya						Ya	Ya	tiap 6 bulan	
									Atas indikasi	
									Atas indikasi,	
									tiap 6 bulan	

Pemantauan meliputi penilaian kondisi kesehatan mata sebelumnya, onset-baru, atau masalah perubahan

penglihatan. Di baseline tinjau risiko terjadinya formasi katarak.

h) Efek antikolinergik

Efek antikolinergik dari beberapa obat antipsikotik (bersama dengan efek antikolinergik obat antiparkinson, jika diberikan secara bersamaan) dapat menghasilkan beragam efek samping perifer, seperti mulut kering, penglihatan kabur, konstipasi, takikardia, retensi urin, dan efek pada termoregulasi (misal hipertermia dalam cuaca panas). Efek antikolinergik sentral dapat mencakup masalah belajar dan memori dan perlambatan kognitif. Karena sebagian besar efek samping antikolinergik ringan dan dapat ditoleransi, mereka sering diabaikan. Namun demikian, mereka memiliki banyak implikasi bagi pasien, termasuk gangguan kualitas hidup dan komplikasi kesehatan yang signifikan, misalnya, mulut kering dikaitkan dengan peningkatan risiko komplikasi gigi, dan minum cairan berkalsori tinggi sebagai respons terhadap mulut kering dapat berkontribusi pada penambahan berat badan. Sifat antagonis reseptor muskarinik dari obat antipsikotik dapat sangat bermasalah pada individu yang lebih tua dan dapat berkontribusi pada masalah seperti retensi urin, kebingungan, impaksi tinja, dan toksisitas antikolinergik (dengan delirium, mengantuk, dan halusinasi).

Kecenderungan obat antipsikotik menyebabkan efek antikolinergik harus dipertimbangkan di awal ketika memilih agen antipsikotik, terutama pada individu yang lebih tua atau mereka dengan kondisi fisik yang dapat memberikan risiko komplikasi antikolinergik yang lebih besar. Dalam memilih obat, penting juga untuk mengingat beban antikolinergik total dari obat antipsikotik, obat antiparkinson, obat urologi (misalnya, oxybutynin), antihistamin nonselektif (misalnya, hidroksizin, difenhidramin), dan obat lain dengan efek samping antikolinergik.

Untuk alasan ini, obat anti parkinson dengan sifat antikolinergik biasanya tidak diberikan secara profilaksis.

Ketika efek samping antikolinergik terjadi terkait dosis dan dapat membaik dengan penurunan dosis atau pemberian obat antikolinergik dalam dosis terbagi.

i) Demam

Adanya demam ( $>38^{\circ}\text{C}$ ) harus dilakukan penilaian segera atas etiologi yang mendasari, termasuk SNM atau infeksi. Pada cuaca panas, *heat stroke* harus dipertimbangkan pada pasien yang tidak memiliki akses ke ruangan ber-AC karena meningkatkan risiko kejadian terkait panas pada individu dengan gangguan kejiwaan dan efek dari beberapa antipsikotik dan agen antikolinergik pada termoregulasi. Pada pasien yang diobati dengan klozapin, demam singkat yang sembuh sendiri dapat terjadi selama beberapa minggu pertama pengobatan dan berespons dengan tindakan suportif untuk mengatasi demam. Namun, penting juga untuk menilai adanya komplikasi yang berpotensi mengancam jiwa, termasuk SNM, neutropenia berat, dan miokarditis.

j) Sedasi

Sedasi adalah efek samping yang sangat umum dari obat antipsikotik. Efek ini mungkin terkait dengan efek antagonis obat tersebut pada reseptor histamin, adrenergik, dan dopamin. Sedasi biasanya terjadi pada fase awal pengobatan namun banyak pasien mengembangkan toleransi terhadap efek sedasi pada pemberian tahap lanjutan. Untuk pasien yang gelisah, efek penenang dari obat-obatan ini pada fase awal pengobatan dapat memiliki manfaat terapeutik. Sedatif sebelum tidur juga dibutuhkan untuk pasien yang mengalami kesulitan tidur. Namun, sedasi yang persisten, termasuk kantuk di siang hari, peningkatan waktu tidur, dan penurunan ketajaman kognitif, dapat mengganggu fungsi sosial, aktivitas menyenangkan, dan pekerjaan. Menurunkan dosis harian, menggabungkan dosis terbagi menjadi satu dosis di malam hari, atau mengubah ke obat antipsikotik yang kurang sedatif mungkin efektif dalam mengurangi keparahan sedasi. Kopi atau kafein lainnya dapat membantu di pagi hari tetapi juga dapat berinteraksi

dengan obat-obatan (misalnya, berkontribusi terhadap takikardia; meningkatkan kadar obat dalam darah, termasuk klozapin). Menambahkan obat stimulan biasanya tidak membantu dan dapat menyebabkan efek samping tambahan. Jika sedasi atau risiko sedasi signifikan (misalnya, selama titrasi klozapin awal), pasien harus diperingatkan untuk tidak mengemudi atau terlibat dalam aktivitas yang berpotensi berbahaya.

k) Sialorrhea

Sialorrhea (atau hipersalivasi) adalah efek samping yang sering dari klozapin, tetapi juga dapat terjadi dengan obat antipsikotik lainnya. Etiologi sialorrhea tidak jelas tetapi mungkin berhubungan dengan penurunan klimren salvia, selain aksi obat pada reseptor muskarinik atau adrenergik. Sialorrhea dapat berkontribusi pada penurunan kualitas hidup dan juga dapat dikaitkan dengan komplikasi seperti pneumonia aspirasi.

Pada siang hari, pasien dapat didorong untuk mengunyah permen karet tanpa gula, yang merangsang refleks menelan. Karena sialorrhea mungkin lebih mengganggu di malam hari, pasien mungkin disarankan untuk meletakkan handuk di atas bantal mereka dan menggantinya dengan handuk bersih di tengah malam untuk meminimalkan ketidaknyamanan. Pendekatan farmakologis untuk mengatasi sialorrhea berasal dari studi kecil dan laporan kasus, seperti penggunaan obat antikolinergik dosis rendah atau topikal, seperti glikopirolat atau tetes mata atropin 1% sublingual. Namun, karena klozapin dan antipsikotik lain dapat memiliki sifat antikolinergik yang signifikan sedangkan efek antikolinergik memiliki efek kecil pada sialorrhea, penggunaan agen dengan efek antikolinergik tambahan harus dipertimbangkan dengan cermat. Pada kasus refrakter yang parah, terazosin dan toksin botulinum juga telah dapat digunakan.

1) Berat Badan

Penambahan berat badan terjadi pada sebagian besar agen antipsikotik dan tampaknya berhubungan dengan aksi obat-obat ini sebagai antagonis reseptor histamin H<sub>1</sub>, meskipun aksi pada reseptor serotonin dan muskarinik mungkin juga berperan. Ulasan dan meta-analisis telah membandingkan kenaikan berat badan rata-rata dengan pengobatan antipsikotik dan proporsi pasien yang mengalami kenaikan berat badan 7% atau lebih.<sup>(224-226)</sup> Namun demikian, ada variabilitas substansial dalam jumlah kenaikan berat badan yang terjadi pada pasien individu yang diobati dengan obat antipsikotik tertentu. Biasanya, penambahan berat badan bersifat progresif selama 6 bulan pertama pengobatan, meskipun beberapa pasien terus mengalami kenaikan berat badan tanpa batas waktu. Selain itu, individu yang lebih muda yang mengalami episode pertama psikosis mungkin lebih mungkin mengalami kenaikan berat badan dibandingkan individu yang lebih tua dengan obat antipsikotik. Ketika mengidentifikasi individu dengan skizofrenia yang mengalami kenaikan berat badan dengan pengobatan antipsikotik, pengukuran objektif lebih efektif dibanding kesadaran pasien untuk melaporkan sendiri kenaikan berat badannya.

Obesitas secara umum dapat berkontribusi pada peningkatan risiko mortalitas dan morbiditas, termasuk peningkatan angka penyakit kardiovaskular, hipertensi, kanker, diabetes, osteoarthritis, dan sleep apnea. Akibatnya, penambahan berat badan dengan obat antipsikotik juga cenderung berkontribusi pada peningkatan kondisi kesehatan fisik dan kematian. Pencegahan kenaikan berat badan harus menjadi prioritas tinggi karena penurunan berat badan sulit bagi kebanyakan pasien. Upaya proaktif harus dilakukan pada orang dengan penambahan berat 2-5 kg karena orang yang mengalami obesitas jarang kehilangan lebih dari 10% dari berat badan dengan rejimen penurunan berat badan.

Sejumlah penelitian telah mengevaluasi efektivitas intervensi spesifik untuk mencegah atau mengobati kenaikan berat badan yang diinduksi antipsikotik. Intervensi nutrisi telah menunjukkan manfaat yang kecil namun konsisten. Namun demikian, pendekatan nutrisi dapat disarankan untuk kemanfaatan bagi kesehatan secara keseluruhan sekaligus untuk berat badan. Pendekatan tersebut termasuk intervensi khusus perilaku hidup sehat. Beberapa program telah mulai mengintegrasikan ahli gizi ke dalam tim perawatan, mengingat tantangan nutrisi yang dihadapi banyak individu dengan gangguan jiwa berat. Pendekatan non farmakologis lain yang telah dipelajari termasuk pendekatan terapi perilaku dan kognitif.

Beberapa strategi pengobatan untuk menurunkan berat badan dapat dipertimbangkan. Metformin merupakan pengobatan farmakologis yang paling sering dipelajari. Metformin terbukti aman pada individu tanpa hiperglikemia, membantu menurunkan berat badan rata-rata 3–4 kg, dan dapat memperbaiki kelainan metabolismik pada pasien dengan obesitas atau gangguan metabolisme lain. Namun, sebagian besar penelitian berskala kecil dan hanya memiliki tindak lanjut maksimal 6 bulan. Manfaat sederhana juga telah terlihat dalam beberapa penelitian agonis reseptor peptida-1 seperti glukagon, dan studi kecil tentang topiramate. Obat lain telah diperiksa dalam uji coba kecil atau rangkaian kasus, dengan temuan yang kurang konsisten. Bukti terbatas ini dan manfaat sederhana dari perawatan farmakologis ini perlu dipertimbangkan mengingat potensi efek samping.

Pertimbangan lain untuk pasien yang telah mengalami kenaikan berat badan yang signifikan dengan pengobatan antipsikotik adalah mengubah atau penambahan obat dengan kecenderungan kenaikan berat badan yang lebih rendah. Bila memungkinkan, obat lain yang dapat menyebabkan kenaikan berat badan (misal valproat) harus dikurangi dan dihentikan. Keputusan tersebut perlu mempertimbangkan sejauh mana respons pasien terhadap

regimen pengobatan saat ini, risiko bagi pasien jika kambuh terjadi dengan perubahan pengobatan, dan kemungkinan bahwa perubahan pengobatan akan bermanfaat dalam hal penurunan berat badan atau efek samping lainnya. Pada setiap pasien dengan penambahan berat badan, penting menilai kontributor lain terhadap sindrom metabolik.

Manfaat olahraga tampaknya kecil dalam hal penurunan berat badan pada individu dengan skizofrenia. Namun demikian, banyak individu dengan skizofrenia tidak melakukan aktivitas fisik padahal olahraga dapat bermanfaat bagi kesehatan secara keseluruhan, meningkatkan kebugaran kardiorespirasi, dan aspek fungsi lainnya.

Tabel 19. Skala Penilaian Konstipasi

Butir	Tidak ada masalah	Beberapa bermasalah	Ada masalah yang berat
Pembesaran perut (distensi abdominal) atau kembung ( <i>bloating</i> )	0	1	2
Perubahan jumlah gas yang melewati rektum	0	1	2
Penurunan frekuensi Gerakan peristaltik usus	0	1	2
Tinja cair yang mengalir	0	1	2
Rasa penuh atau tekanan pada rektum	0	1	2
Rasa nyeri rectum dengan gerakan peristaltik usus	0	1	2
Volume tinja yang sedikit	0	1	2
Tinja tidak dapat keluar	0	1	2
Skor total (keparahan = penjumlahan skor)			

Tabel 20. Daftar Tilik SMART untuk potensi

No	Apakah Anda terganggu oleh...?	Efek Samping Potensial yang dituju
1	Kesulitan bergerak seperti kaku, gemetar atau nyeri otot?	Parkinsonisme, tremor
2	Perubahan berat badan atau selera makan?	Perubahan berat badan dan selera makan
3	Perubahan pada kehidupan seks anda?	Disfungsi seksual (bisa mencerminkan peningkatan prolaktin dan/atau mekanisme farmakologi lainnya)
4	Perubahan jadwal haid atau perubahan pada payudara anda?	Hiperprolaktinemia

No	Apakah Anda terganggu oleh...?	Efek Samping Potensial yang dituju
5	Pening atau pusing?	Hipotensi postural
6	Mengantuk atau kelelahan	Sedasi
7	Tidak bisa diam atau merasa gelisah?	Akathisia
8	Konstipasi, diare, mual, masalah perut atau mulut terasa kering?	Efek samping saluran cerna (efek samping anti muskarinik)
9	Sulit buang air kecil atau sering buang air kecil?	Gejala berkemih (aksi anti muskarinik bisa menyebabkan retensi urin, diabetes tipe 2 bisa menyebabkan polyuria)
10	Masalah konsentrasi atau memori?	Sedasi
11	Merasa cemas atau depresi	Efek samping afektif
12	Masalah lainnya yang Anda duga terkait dengan pengobatan?sebutkan	Efek samping lainnya

**Tabel 21 Daftar Interaksi Obat Antipsikotik dengan Antibiotik, Antiokoagulan**

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
1.	Amoksisilin	Antibiotik	Aripiprazol	-	-
			Flufenazin	-	-
			Haloperidol	-	-
			Klorpromazin	Minor	Klozapin dapat menurunkan laju ekskresi Amoksisilin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi
			Klozapin	Minor	Klozapin dapat menurunkan laju ekskresi Amoksisilin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi
			Olanzapin	-	-
			Paliperidon	Minor	Amoksisilin dapat menurunkan laju ekskresi Paliperidon yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi
			Quetiapin	Minor	Amoksisilin dapat menurunkan laju ekskresi Quetiapin yang dapat menyebabkan

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
					kadar serum lebih tinggi
			Risperidon	-	-
			Trifluoperazin	-	-
2.	Ampisilin	Antibiotik	Aripiprazol	-	-
			Flufenazin	-	-
			Haloperidol	Minor	Ampisilin dapat menurunkan laju ekskresi Haloperidol yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi
			Klorpromazin	Minor	Ampisilin dapat menurunkan laju ekskresi Klorpromazin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi
			Klozapin	Minor	Klozapin dapat menurunkan laju ekskresi Ampisilin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi
			Olanzapin	-	-
			Paliperidon	Minor	Ampisilin dapat menurunkan laju ekskresi Klorpromazin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi
			Quetiapin	Minor	Ampisilin dapat menurunkan laju ekskresi Quetiapin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi
			Risperidon	-	-
			Trifluoperazin	-	-
3.	Benzatin Penisilin	Antibiotik	Aripiprazol	-	-
			Flufenazin	-	-
			Haloperidol	-	-
			Klorpromazin	-	-
			Klozapin	-	-
			Olanzapin	-	-
			Paliperidon	-	-
			Quetiapin	-	-
			Risperidon	-	-
			Trifluoperazin	-	-
4.		Antibiotik	Aripiprazol	-	-
			Flufenazin	-	-

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
	Fenoksimetil Penisilin (Penisilin V)		Haloperidol Klorpromazin Klozapin Olanzapin Paliperidon Quetiapin Risperidon Trifluoperazin	- - - - - - - -	- - - - - - - -
5.	Prokain Benzilpenisilin	Antibiotik	Aripiprazol Flufenazin	- -	- -
			Haloperidol	Minor	Haloperidol dapat menurunkan laju ekskresi Prokain benzilpenisilin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Klorpromazin	Minor	Klorpromazin dapat menurunkan laju ekskresi Prokain benzilpenisilin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Klozapin	Minor	Klozapin dapat menurunkan laju ekskresi Prokain benzilpenisilin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Olanzapin	-	-
			Paliperidon	Minor	Paliperidon dapat menurunkan laju ekskresi Prokain benzilpenisilin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Quetiapin	Minor	Quetiapin dapat menurunkan laju ekskresi Prokain benzilpenisilin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Risperidon	-	-
			Trifluoperazin	-	-

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
6.	Sefadroksil	Antibiotik	Aripiprazol	-	-
			Flufenazin	-	-
			Haloperidol	Minor	Sefadroksil dapat menurunkan laju ekskresi Haloperidol yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Klorpromazin	Minor	Sefadroksil dapat menurunkan laju ekskresi Klorpromazin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Klozapin	Minor	Sefadroksil dapat menurunkan laju ekskresi Klozapin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Olanzapin	-	-
			Paliperidon	Minor	Sefadroksil dapat menurunkan laju ekskresi Paliperidon yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Quetiapin	Minor	Sefadroksil dapat menurunkan laju ekskresi Quetiapin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Risperidon	-	-
			Trifluoperazin	-	-
7.	Sefaleksin	Antibiotik	Aripiprazol	-	-
			Flufenazin	-	-
			Haloperidol	Moderate	Konsentrasi serum Haloperidol dapat ditingkatkan bila dikombinasikan dengan Sefaleksin.

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
			Klorpromazin	Moderate	Metabolisme Sefaleksin dapat ditingkatkan bila dikombinasikan dengan Klorpromazin.
			Klozapin	Moderate	Metabolisme Sefaleksin dapat menurun bila dikombinasikan dengan Klozapin.
			Olanzapin	-	-
			Paliperidon	Minor	Sefaleksin dapat menurunkan laju ekskresi Paliperidon yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Quetiapin	Minor	Sefaleksin dapat menurunkan laju ekskresi Quetiapin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Risperidon	-	-
			Trifluoperazin	-	-
8.	Sefazolin	Antibiotik	Aripiprazol	-	-
			Flufenazin	-	-
			Haloperidol	Minor	Sefazolin dapat menurunkan laju ekskresi Haloperidol yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Klorpromazin	Minor	Sefazolin dapat menurunkan laju ekskresi Klorpromazin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Klozapin	Minor	Sefazolin dapat menurunkan laju ekskresi Klozapin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Olanzapin	-	-
			Paliperidon	Minor	Sefazolin dapat menurunkan laju ekskresi

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
					Paliperidon yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Quetiapin	Minor	Sefazolin dapat menurunkan laju ekskresi Quetiapin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Risperidon	-	-
			Trifluoperazin	-	-
9.	Sefepim	Antibiotik	Aripiprazol	-	-
			Flufenazin	-	-
			Haloperidol	Minor	Sefepim dapat menurunkan laju ekskresi Haloperidol yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Klorpromazin	Minor	Sefepim dapat menurunkan laju ekskresi Klorpromazin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Klozapin	Minor	Sefepim dapat menurunkan laju ekskresi Klozapin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Olanzapin	-	-
			Paliperidon	Minor	Sefepim dapat menurunkan laju ekskresi Paliperidon yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Quetiapin	Minor	Sefepim dapat menurunkan laju ekskresi Quetiapin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Risperidon	-	-
			Trifluoperazin	-	-

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
10.	Sefiksim	Antibiotik	Aripiprazol	-	-
			Flufenazin	-	-
			Haloperidol	-	-
			Klorpromazin	-	-
			Klozapin	-	-
			Olanzapin	-	-
			Paliperidon	-	-
			Quetiapin	-	-
			Risperidon	-	-
			Trifluoperazin	-	-
11.	Sefoperazon	Antibiotik	Aripiprazol	-	-
			Flufenazin	-	-
			Haloperidol	Minor	Sefoperazon dapat menurunkan laju ekskresi Haloperidol yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Klorpromazin	Minor	Sefoperazon dapat menurunkan laju ekskresi Klorpromazin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Klozapin	Minor	Sefoperazon dapat menurunkan laju ekskresi Klozapin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Olanzapin	-	-
			Paliperidon	Minor	Sefoperazon dapat menurunkan laju ekskresi Paliperidon yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Quetiapin	Minor	Sefoperazon dapat menurunkan laju ekskresi Quetiapin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Risperidon	-	-
			Trifluoperazin	-	-

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
11.	Sefotaksim	Antibiotik	Aripiprazol	-	-
			Flufenazin	-	-
			Haloperidol	Minor	Sefotaksim dapat menurunkan laju ekskresi Haloperidol yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Klorpromazin	Minor	Sefotaksim dapat menurunkan laju ekskresi Klorpromazine yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Klozapin	Minor	Sefotaksim dapat menurunkan laju ekskresi Klozapin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Olanzapin	-	-
			Paliperidon	Minor	Sefotaksim dapat menurunkan laju ekskresi Paliperidon yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Quetiapin	Minor	Sefotaksim dapat menurunkan laju ekskresi Quetiapin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Risperidon	-	-
			Trifluoperazin	-	-
12.	Sefpirom	Antibiotik	Aripiprazol	-	-
			Flufenazin	-	-
			Haloperidol	Minor	Sefpirom dapat menurunkan laju ekskresi Haloperidol yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
			Klorpromazin	Minor	Sefpirom dapat menurunkan laju ekskresi Klorpromazin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Klozapin	Minor	Sefpirom dapat menurunkan laju ekskresi Klozapin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Olanzapin	-	-
			Paliperidon	Minor	Sefpirom dapat menurunkan laju ekskresi Paliperidon yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Quetiapin	Minor	Sefpirom dapat menurunkan laju ekskresi Quetiapin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Risperidon	-	-
			Trifluoperazin	-	-
13.	Sefpodoksim proksetil	Antibiotik	Aripiprazol	-	-
			Flufenazin	-	-
			Haloperidol	Minor	Sefpodoksim proksetil dapat menurunkan laju ekskresi Haloperidol yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Klorpromazin	Minor	Sefpodoksim proksetil dapat menurunkan laju ekskresi Klorpromazin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Klozapin	Minor	Sefpodoksim proksetil dapat menurunkan laju ekskresi Klozapin yang dapat

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
					menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Olanzapin	Major	Olanzapinedapat menyebabkan penurunan penyerapan Sefpodoksim yang mengakibatkan berkurangnya konsentrasi serum dan berpotensi menurunkan efikasi.
			Paliperidon	Minor	Sefpodoksim proksetil dapat menurunkan laju ekskresi Paliperidon yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Quetiapin	Minor	Sefpodoksim proksetil dapat menurunkan laju ekskresi Quetiapin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Risperidon	-	-
			Trifluoperazin	-	-
14.	Seftazidim	Antibiotik	Aripiprazol	-	-
			Flufenazin	-	-
			Haloperidol	Minor	Seftazidim proksetil dapat menurunkan laju ekskresi Haloperidol yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Klorpromazin	Minor	Seftazidim proksetil dapat menurunkan laju ekskresi Klorpromazin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Klozapin	Minor	Seftazidim proksetil dapat menurunkan laju ekskresi Klozapin yang

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
					dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
	Olanzapin		-		-
	Paliperidon		Minor	Seftazidim proksetil dapat menurunkan laju ekskresi Paliperidon yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.	
	Quetiapin		Minor	Seftazidim proksetil dapat menurunkan laju ekskresi Quetiapin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.	
	Risperidon		-		-
	Trifluoperazin		-		-
15.	Seftriakson	Antibiotik	Aripiprazol	-	-
			Flufenazin	-	-
			Haloperidol	Minor	Seftriakson dapat menurunkan laju ekskresi Haloperidol yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Klorpromazin	Minor	Seftriakson dapat menurunkan laju ekskresi Haloperidol yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Klozapin	Minor	Seftriakson dapat menurunkan laju ekskresi Klozapin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Olanzapin	-	-
			Paliperidon	Minor	Seftriakson dapat menurunkan laju ekskresi Paliperidon yang dapat

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
					menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Quetiapin	Minor	Seftriakson dapat menurunkan laju ekskresi Quetiapin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Risperidon	-	-
			Trifluoperazin	-	-
16.	Sefuroksim	Antibiotik	Aripiprazol	-	-
			Flufenazin	-	-
			Haloperidol	Minor	Sefuroksim dapat menurunkan laju ekskresi Haloperidol yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Klorpromazin	Minor	Sefuroksim dapat menurunkan laju ekskresi Klorpromazin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Klozapin	Minor	Sefuroksim dapat menurunkan laju ekskresi Klozapin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Olanzapin	Major	Olanzapin dapat menyebabkan penurunan penyerapan Sefuroksim yang mengakibatkan berkurangnya konsentrasi serum dan berpotensi menurunkan efikasi.
			Paliperidon	Minor	Sefuroksim dapat menurunkan laju ekskresi Paliperidon yang dapat

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
					menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Quetiapin	Minor	Sefuroksim dapat menurunkan laju ekskresi Quetiapin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Risperidon	-	-
			Trifluoperazin	-	-
17.	Doksisiklin	Antibiotik	Aripiprazol	-	-
			Flufenazin	-	-
			Haloperidol	Minor	Doksisiklin dapat menurunkan laju ekskresi Haloperidol yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Klorpromazin	Minor	Doksisiklin dapat menurunkan laju ekskresi Klorpromazin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Klozapin	Minor	Doksisiklin dapat menurunkan laju ekskresi Klozapin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Olanzapin	-	-
			Paliperidon	Minor	Doksisiklin dapat menurunkan laju ekskresi Paliperidon yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Quetiapin	Minor	Doksisiklin dapat menurunkan laju ekskresi Quetiapin yang dapat menyebabkan

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
					kadar serum lebih tinggi.
			Risperidon	-	-
			Trifluoperazin	-	-
18.	Oksitetrasiklin	Antibiotik	Aripiprazol	-	-
			Flufenazin	-	-
			Haloperidol	-	-
			Klorpromazin	-	-
			Klozapin	-	-
			Olanzapin	-	-
			Paliperidon	-	-
			Quetiapin	-	-
			Risperidon	-	-
			Trifluoperazin	-	-
19.	Tetrasiklin	Antibiotik	Aripiprazol	Moderate	Metabolisme Aripiprazol dapat menurun bila dikombinasikan dengan Tetrasiklin.
			Flufenazin	-	-
			Haloperidol	Moderate	Metabolisme Haloperidol dapat menurun bila dikombinasikan dengan Tetrasiklin.
			Klorpromazin	Moderate	Metabolisme Klorpromazin dapat menurun bila dikombinasikan dengan Tetrasiklin.
			Klozapin	Moderate	Konsentrasi serum Klozapin dapat ditingkatkan bila dikombinasikan dengan Tetrasiklin
			Olanzapin	-	-
			Paliperidon	Minor	Tetrasiklin dapat menurunkan laju ekskresi Quetiapin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Quetiapin	Minor	Tetrasiklin dapat menurunkan laju ekskresi Quetiapin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
			Risperidon	-	-
			Trifluoperazin	-	-
20.	Kloramfenikol	Antibiotik	Aripiprazol	Moderate	Metabolisme Aripiprazol dapat menurun bila dikombinasikan dengan Kloramfenikol.
			Flufenazin	-	-
			Haloperidol	Moderate	Konsentrasi serum Haloperidol dapat ditingkatkan bila dikombinasikan dengan Kloramfenikol.
			Klorpromazin	Moderate	Metabolisme Klorpromazin dapat menurun bila dikombinasikan dengan Kloramfenikol.
			Klozapin	Moderate	Metabolisme Klozapin dapat menurun bila dikombinasikan dengan Kloramfenikol.
			Olanzapin	-	-
			Paliperidon	Moderate	Metabolisme Paliperidone dapat menurun bila dikombinasikan dengan Kloramfenikol.
			Quetiapin	Moderate	Metabolisme Quetiapin dapat menurun bila dikombinasikan dengan Kloramfenikol.
			Risperidon	Moderate	Metabolisme Risperidon dapat menurun bila dikombinasikan dengan Kloramfenikol.
			Trifluoperazin	-	-
21.	Kotrimoksazol	Antibiotik	Aripiprazol	Moderate	Metabolisme Aripiprazol dapat menurun bila dikombinasikan dengan Kotrimoksazol.
			Flufenazin	-	-

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
			Haloperidol	Moderate	Risiko atau tingkat keparahan perpanjangan QTc dapat meningkat bila Kotrimoksazol dikombinasikan dengan Haloperidol.
			Klorpromazin	Moderate	Klorpromazin dapat menurunkan laju ekskresi Kotrimoksazol yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Klozapin	Moderate	Konsentrasi serum Klozapin dapat ditingkatkan bila dikombinasikan dengan Kotrimoksazol.
			Olanzapin	Moderate	Kemanjuran terapeutik Kotrimoksazol dapat menurun bila digunakan dalam kombinasi dengan Olanzapin.
			Paliperidon	Moderate	Kemanjuran terapeutik Kotrimoksazol dapat menurun bila digunakan dalam kombinasi dengan Paliperidon.
			Quetiapin	Moderate	Kemanjuran terapeutik Kotrimoksazol dapat menurun bila digunakan dalam kombinasi dengan Quetiapin.
			Risperidon	Moderate	Kemanjuran terapeutik Kotrimoksazol dapat menurun bila digunakan dalam kombinasi

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
					dengan Risperidon.
			Trifluoperazin	-	-
22.	Azitromisin	Antibiotik	Aripiprazol	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi
			Flufenazin	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi
			Haloperidol	Major	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi
			Klorpromazin	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Klozapin	Major	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
					mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Olanzapin	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Paliperidon	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Quetiapin	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Risperidon	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Trifluoperazin	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
					teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
23.	Eritromisin	Antibiotik	Aripiprazol	Moderate	Eritromisin dapat meningkatkan kadar Aripiprazol dalam darah. Hal ini dapat menyebabkan mengalami efek samping seperti mengantuk, kejang, gejala mirip Parkinson, pergerakan otot tidak normal, dan tekanan darah rendah.
			Flufenazin	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Haloperidol	Major	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Klorpromazin	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
					ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Klozapin	Moderate	Menggunakan Klozapin bersama-sama dengan Eritromisin dapat meningkatkan efek Klozapin.
			Olanzapin	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Paliperidon	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Quetiapin	Major	Dapat secara signifikan meningkatkan kadar darah dan efek Quetiapin. Mungkin mengalami efek samping seperti pusing; mengantuk; mulut kering; sembelit; peningkatan nafsu makan; penambahan berat badan; peningkatan kadar gula darah dan kolesterol atau trigliserida; gangguan kognitif dan

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
					motorik; gerakan otot yang tidak disengaja yang melibatkan wajah, lidah, atau bagian tubuh lainnya; kesulitan menelan; tekanan darah rendah (terutama pada awal pengobatan atau setelah peningkatan dosis); tekanan darah meningkat (dilaporkan pada anak-anak dan remaja); irama jantung tidak teratur; dan kejang.
					Risperidon Moderate Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
					Trifluoperazin Moderate Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
24.	Klaritomisin	Antibiotik	Aripiprazol	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
					yang relatif jarang terjadi.
			Flufenazin	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Haloperidol	Major	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Klorpromazin	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Klozapin	Major	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Olanzapin	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
					jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Paliperidon	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Quetiapin	Major	Dapat secara signifikan meningkatkan kadar darah dan efek Quetiapin. Mungkin mengalami efek samping seperti pusing; mengantuk; mulut kering; sembelit; peningkatan nafsu makan; penambahan berat badan; peningkatan kadar gula darah dan kolesterol atau trigliserida; gangguan kognitif dan motorik; gerakan otot yang tidak disengaja yang melibatkan wajah, lidah, atau bagian tubuh lainnya; kesulitan menelan; tekanan darah rendah (terutama pada awal pengobatan atau setelah peningkatan dosis); tekanan darah meningkat (dilaporkan pada anak-anak dan

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
					remaja); irama jantung tidak teratur; dan kejang.
			Risperidon	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Trifluoperazin	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
25.	Spirasimin	Antibiotik	Aripiprazol	-	-
			Flufenazin	-	-
			Haloperidol	-	-
			Klorpromazin	-	-
			Klozapin	-	-
			Olanzapin	-	-
			Paliperidon	-	-
			Quetiapin	-	-
			Risperidon	-	-
			Trifluoperazin	-	-
26.	Amikasin	Antibiotik	Aripiprazol	-	-
			Flufenazin	-	-
			Haloperidol	Moderate	Haloperidol dapat menurunkan laju ekskresi Amikasin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Klorpromazin	Moderate	Klorpromazin dapat menurunkan laju ekskresi Amikasin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
			Klozapin	Moderate	Klozapin dapat menurunkan laju ekskresi Amikasin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Olanzapin	-	-
			Paliperidon	Moderate	Paliperidon dapat menurunkan laju ekskresi Amikasin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Quetiapin	Moderate	Quetiapin dapat menurunkan laju ekskresi Amikasin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Risperidon	-	-
			Trifluoperazin	-	-
27.	Gentamisin	Antibiotik	Aripiprazol	-	-
			Flufenazin	-	-
			Haloperidol	Moderate	Haloperidol dapat menurunkan laju ekskresi Gentamisin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Klorpromazin	Moderate	Klorpromazin dapat menurunkan laju ekskresi Gentamisin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Klozapin	Moderate	Klozapin dapat menurunkan laju ekskresi Gentamisin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Olanzapin	-	-
			Paliperidon	Moderate	Paliperidon dapat menurunkan laju ekskresi

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
					Gentamisin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Quetiapin	Moderate	Quetiapin dapat menurunkan laju ekskresi Gentamisin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Risperidon	-	-
			Trifluoperazin	-	-
28.	Streptomisin	Antibiotik	Aripiprazol	-	-
			Flufenazin	-	-
			Haloperidol	Moderate	Haloperidol dapat menurunkan laju ekskresi Streptomisin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Klorpromazin	Moderate	Klorpromazin dapat menurunkan laju ekskresi Streptomisin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Klozapin	Moderate	Klozapin dapat menurunkan laju ekskresi Streptomisin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Olanzapin	Moderate	Olanzapin dapat menurunkan laju ekskresi Streptomisin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Paliperidon	Moderate	Paliperidon dapat menurunkan laju ekskresi Streptomisin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
			Quetiapin	Moderate	Quetiapin dapat menurunkan laju ekskresi Streptomisin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Risperidon	-	-
			Trifluoperazin	-	-
29.	Levofloksasin	Antibiotik	Aripiprazol	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Flufenazin	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Haloperidol	Major	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Klorpromazin	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
			Klozapin	Major	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Olanzapin	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Paliperidon	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Quetiapin	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Risperidon	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
					efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Trifluoperazin	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
30.	Moksifloksasin	Antibiotik	Aripiprazol	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Flufenazin	Major	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Haloperidol	Major	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Klorpromazin	Major	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
					mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Klozapin	Major	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Olanzapin	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Paliperidon	Major	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Quetiapin	Major	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Risperidon	Major	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
					teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
31.	Ofloksasin	Antibiotik	Trifluoperazin	Major	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Aripiprazol	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Flufenazin	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Haloperidol	Major	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
			Klorpromazin	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Klozapin	Major	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Olanzapin	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Paliperidon	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Quetiapin	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
					efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Risperidon	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Trifluoperazin	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
32.	Siprofloksasin	Antibiotik	Aripiprazol	Moderate	Siprofloksasin dapat meningkatkan kadar Aripiprazol dalam darah. Hal ini dapat meningkatkan risiko dan/atau keparahan efek samping seperti kantuk, kejang, gejala mirip Parkinson, pergerakan otot tidak normal, dan tekanan darah rendah.
			Flufenazin	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Haloperidol	Major	Dapat meningkatkan

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
					risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Klorpromazin	Major	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Klozapin	Major	Siprofloxacin dapat meningkatkan kadar darah dan efek Klozapin. Hal ini dapat meningkatkan risiko dan/atau keparahan efek samping termasuk kejang, tekanan darah rendah, gula darah tinggi, diabetes, gejala mirip Parkinson, pergerakan otot wajah dan anggota tubuh yang tidak normal/tidak terkendali, irama jantung tidak teratur, dan agranulositosis, yaitu kelainan langka namun serius dan berpotensi fatal yang mempengaruhi sel darah putih.
			Olanzapin	Major	Siprofloxacin dapat secara signifikan meningkatkan

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
					kadar Olanzapin dalam darah. Mungkin mengalami efek samping seperti pusing; kantuk; mulut kering; sembelit; peningkatan nafsu makan; penambahan berat badan; peningkatan kadar gula darah dan kolesterol atau trigliserida; gangguan kognitif dan motorik; gerakan otot yang tidak disengaja yang melibatkan wajah, lidah, atau bagian tubuh lainnya; kesulitan menelan; tekanan darah rendah (terutama pada awal pengobatan atau setelah peningkatan dosis); tekanan darah meningkat; priapisme (ereksi berkepanjangan dan menyakitkan yang tidak berhubungan dengan aktivitas seksual); irama jantung tidak teratur; dan kejang.
			Paliperidon	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
			Quetiapin	Moderate	yang relatif jarang terjadi. Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Risperidon	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Trifluoperazin	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
33.	Klindamisin	Antibiotik	Aripiprazol	Minor	Metabolisme Aripiprazol dapat menurun bila dikombinasikan dengan Klindamisin.
			Flufenazin	Minor	Flufenazin dapat meningkatkan aktivitas neurotoksik Klindamisin.
			Haloperidol	Moderate	Konsentrasi serum Haloperidol dapat ditingkatkan bila dikombinasikan dengan Klindamisin.

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
			Klorpromazin	Minor	Klorpromazin dapat meningkatkan aktivitas neurotoksik Klindamisin.
			Klozapin	Moderate	Metabolisme Klozapin dapat menurun bila dikombinasikan dengan Klindamisin.
			Olanzapin	-	-
			Paliperidon	Minor	Metabolisme Paliperidon dapat menurun bila dikombinasikan dengan Klindamisin.
			Quetiapin	Minor	Metabolisme Quetiapin dapat menurun bila dikombinasikan dengan Klindamisin.
			Risperidon	Minor	Metabolisme Risperidon dapat menurun bila dikombinasikan dengan Klindamisin.
34.	Fosfomisin Trometamol	Antibiotik	Trifluoperazin	Minor	Trifluoperazin dapat meningkatkan aktivitas neurotoksik Klindamisin.
			Aripiprazol	-	-
			Flufenazin	-	-
			Haloperidol	Minor	Haloperidol dapat menurunkan laju ekskresi Fosfomisin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Klorpromazin	Minor	Klorpromazin dapat menurunkan laju ekskresi Fosfomisin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Klozapin	Minor	Klozapin dapat menurunkan

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
					laju ekskresi Fosfomisin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
	Olanzapin			-	-
	Paliperidon		Minor	Fosfomisin dapat menurunkan laju ekskresi Paliperidon yang dapat menyebabkan tingkat serum lebih tinggi.	
	Quetiapin		Minor	Fosfomisin dapat menurunkan laju ekskresi Quetiapine yang dapat menyebabkan tingkat serum lebih tinggi.	
	Risperidon		-	-	
	Trifluoperazin		-	-	
35.	Meropenem	Antibiotik	Aripiprazol	-	-
			Flufenazin	Moderate	Meningkatkan risiko kejang
			Haloperidol	Minor	Haloperidol dapat menurunkan laju ekskresi Meropenem yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Klorpromazin	Minor	Klorpromazin dapat menurunkan laju ekskresi Meropenem yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Klozapin	Minor	Klozapin dapat menurunkan laju ekskresi Meropenem yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Olanzapin	-	-
			Paliperidon	Minor	Meropenem dapat menurunkan laju ekskresi

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
					Paliperidon yang dapat menyebabkan tingkat serum lebih tinggi.
			Quetiapin	Minor	Meropenem dapat menurunkan laju ekskresi Quetiapine yang dapat menyebabkan tingkat serum lebih tinggi.
			Risperidon	-	-
			Trifluoperazin	-	-
36.	Metronidazol	Antibiotik	Aripiprazol	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Flufenazin	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Haloperidol	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Klorpromazin	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
					dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Klozapin	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Olanzapin	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Paliperidon	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Quetiapin	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Risperidon	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
					jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
37.	Pirimetamin	Antibiotik	Trifluoperazin	Moderate	Dapat meningkatkan risiko irama jantung tidak teratur yang mungkin serius dan berpotensi mengancam jiwa, meskipun ini merupakan efek samping yang relatif jarang terjadi.
			Aripiprazol	-	-
			Flufenazin	Major	Risiko atau tingkat keparahan perpanjangan QTc dapat meningkat bila Pirimetamin dikombinasikan dengan Flufenazin.
			Haloperidol	-	-
			Klorpromazin	Major	Risiko atau tingkat keparahan perpanjangan QTc dapat meningkat bila Pirimetamin dikombinasikan dengan Klorpromazin.
			Klozapin	-	-
			Olanzapin	-	-
			Paliperidon	-	-
			Quetiapin	-	-
			Risperidon	-	-
			Trifluoperazin	Major	Risiko atau tingkat keparahan perpanjangan QTc dapat meningkat bila Pirimetamin dikombinasikan dengan Trifluoperazin.

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
38.	Sulfadiazin	Antibiotik	Aripiprazol	Moderate	Kemanjuran terapeutik Sulfadiazin dapat menurun bila digunakan dalam kombinasi dengan Aripiprazol.
			Flufenazin	-	-
			Haloperidol	Moderate	Kemanjuran terapeutik Sulfadiazin dapat menurun bila digunakan dalam kombinasi dengan Haloperidol.
			Klorpromazin	Moderate	Kemanjuran terapeutik Sulfadiazin dapat menurun bila digunakan dalam kombinasi dengan Klorpromazin.
			Klozapin	Moderate	Kemanjuran terapeutik Sulfadiazin dapat menurun bila digunakan dalam kombinasi dengan Klozapin.
			Olanzapin	Moderate	Kemanjuran terapeutik Sulfadiazin dapat menurun bila digunakan dalam kombinasi dengan Olanzapin.
			Paliperidon	Moderate	Kemanjuran terapeutik Sulfadiazin dapat menurun bila digunakan dalam kombinasi dengan Paliperidon.
			Quetiapin	Moderate	Kemanjuran terapeutik Sulfadiazin dapat menurun bila digunakan dalam

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
39.	Vankomisin	Antibiotik			kombinasi dengan Quetiapin.
			Risperidon	Moderate	Kemanjuran terapeutik Sulfadiazin dapat menurun bila digunakan dalam kombinasi dengan Risperidon.
			Trifluoperazin	-	-
			Aripiprazol	-	-
			Flufenazin	-	-
			Haloperidol	Moderate	Haloperidol dapat menurunkan laju ekskresi Vankomisin yang dapat menyebabkan tingkat serum lebih tinggi.
			Klorpromazin	Moderate	Klorpromazin dapat menurunkan laju ekskresi Vankomisin yang dapat menyebabkan tingkat serum lebih tinggi.
			Klozapin	Moderate	Klozapin dapat menurunkan laju ekskresi Vankomisin yang dapat menyebabkan tingkat serum lebih tinggi.
			Olanzapin	-	-
			Paliperidon	Moderate	Paliperidon dapat menurunkan laju ekskresi Vankomisin yang dapat menyebabkan tingkat serum lebih tinggi.
			Quetiapin	Moderate	Quetiapin dapat menurunkan laju ekskresi Vankomisin yang dapat menyebabkan tingkat serum lebih tinggi.
			Risperidon	-	-
			Trifluoperazin	-	-

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
40.	Rivaroksaban	Antikoagulan	Aripiprazol	Minor	Metabolisme Rivaroksaban dapat menurun bila dikombinasikan dengan Aripiprazol.
			Flufenazin	-	-
			Haloperidol	Moderate	Konsentrasi serum Haloperidol dapat ditingkatkan bila dikombinasikan dengan Rivaroksaban.
			Klorpromazin	Minor	Klorpromazin dapat menurunkan laju ekskresi Rivaroksaban yang dapat menyebabkan tingkat serum lebih tinggi.
			Klozapin	Moderate	Metabolisme Rivaroksaban dapat menurun bila dikombinasikan dengan Klozapin.
			Olanzapin	-	-
			Paliperidon	Moderate	Konsentrasi serum Rivaroksaban dapat ditingkatkan bila dikombinasikan dengan Paliperidon.
			Quetiapin	Minor	Quetiapin dapat menurunkan laju ekskresi Rivaroksaban yang dapat menyebabkan tingkat serum lebih tinggi.
			Risperidon	Minor	Metabolisme Rivaroksaban dapat menurun bila dikombinasikan dengan Risperidon.
			Trifluoperazin	-	-
41.	Dabigatran Eteksilat	Antikoagulan	Aripiprazol	-	-
			Flufenazin	-	-
			Haloperidol	Minor	Haloperidol dapat

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
					menurunkan laju ekskresi Dabigatran Eteksilat yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi
			Klorpromazin	Minor	Klorpromazin dapat menurunkan laju ekskresi Dabigatran Eteksilat yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi
			Klozapin	Minor	Klozapin dapat menurunkan laju ekskresi Dabigatran Eteksilat yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi
			Olanzapin	-	-
			Paliperidon	Moderate	Konsentrasi serum Dabigatran Eteksilat dapat ditingkatkan bila dikombinasikan dengan Paliperidon
			Quetiapin	Minor	Quetiapin dapat menurunkan laju ekskresi Dabigatran Eteksilat yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Risperidon	-	-
			Trifluoperazin	-	-
42.	Enoksaparin Sodium	Antikoagulan	Aripiprazol	-	-
			Flufenazin	-	-
			Haloperidol	-	-
			Klorpromazin	-	-
			Klozapin	-	-
			Olanzapin	-	-
			Paliperidon	-	-
			Quetiapin	-	-
			Risperidon	-	-
			Trifluoperazin	-	-
43.	Faktor Koagulasi II, Faktor Koagulasi VII,	Antikoagulan	Aripiprazol	-	-
			Flufenazin	-	-
			Haloperidol	-	-
			Klorpromazin	-	-

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
	Faktor Koagulasi IX, Faktor Koagulasi X		Klozapin Olanzapin Paliperidon Quetiapin Risperidon Trifluoperazin	- - - - - -	- - - - - -
44.	Fondaparinux	Antikoagulan	Aripiprazol Flufenazin Haloperidol Klorpromazin Klozapin Olanzapin Paliperidon Quetiapin Risperidon Trifluoperazin	- - Minor Minor Minor - Minor - -	- - Haloperidol dapat menurunkan laju ekskresi Fondaparinux yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi. Klorpromazin dapat menurunkan laju ekskresi Fondaparinux yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi. Klozapin dapat menurunkan laju ekskresi Fondaparinux yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi. Paliperidon dapat menurunkan laju ekskresi Fondaparinux yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi. Quetiapin dapat menurunkan laju ekskresi Fondaparinux yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
45.	Heparin	Antikoagulan	Aripiprazol Flufenazin Haloperidol Klorpromazin Klozapin Olanzapin Paliperidon	- - - - - - -	- - - - - - -

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
46.	Warfarin	Antikoagulan	Quetiapin	-	-
			Risperidon	-	-
			Trifluoperazin	-	-
			Aripiprazol	Moderate	Metabolisme Warfarin dapat meningkat jika dikombinasikan dengan Aripiprazol
			Flufenazin	-	-
			Haloperidol	Moderate	Konsentrasi serum Warfarin dapat ditingkatkan bila dikombinasikan dengan Haloperidol
			Klorpromazin	Moderate	Metabolisme Warfarin dapat meningkat jika dikombinasikan dengan Klorpromazin
			Klozapin	Moderate	Konsentrasi serum Warfarin dapat ditingkatkan bila dikombinasikan dengan Klozapin
			Olanzapin	-	-
			Paliperidon	Moderate	Paliperidon dapat menurunkan laju ekskresi Warfarin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Quetiapin	Moderate	Quetiapin dapat menurunkan laju ekskresi Warfarin yang dapat menyebabkan kadar serum lebih tinggi.
			Risperidon	Minor	Risiko atau tingkat keparahan efek samping dapat meningkat bila Risperidon dikombinasikan dengan Warfarin.
			Trifluoperazin	Moderate	Metabolisme Trifluoperazin dapat menurun jika dikombinasi dengan Warfarin

No.	Nama Obat	Jenis Obat	Antipsikotik	Potensi Interaksi Obat Antipsikotik	Catatan
47.	Nadroparin	Antikoagulan	Aripiprazol Flufenazin Haloperidol Klorpromazin Klozapin Olanzapin Paliperidon Quetiapin Risperidon Trifluoperazin	- - - - - - - - - -	- - - - - - - - - -

#### 6) Kelanjutan Pengobatan

Pasien skizofrenia yang gejalanya membaik dengan pengobatan antipsikotik, kemanfaatan yang diperoleh yaitu berkurangnya risiko kekambuhan, re-hospitalisasi, dan kematian. Memang dalam pemberian jangka panjang, obat antipsikotik dikaitkan dengan insiden kenaikan berat badan, sedasi, dan gangguan gerak. Beberapa penelitian telah memunculkan pertanyaan tentang apakah pengobatan antipsikotik jangka panjang mungkin ada efek buruk lainnya pada fungsionalitas atau kesehatan, seperti penurunan volume otak. Data ini masih heterogen, namun jika dibandingkan antara hasil yang didapatkan dengan menahan pemberian obat, hanya ada sedikit bukti yang menunjukkan efek negatif meneruskan terapi pemeliharaan. Selain itu, masih dimungkinkan sebenarnya untuk mengurangi risiko ini dengan tindakan pencegahan (misalnya, intervensi dini untuk penambahan berat badan, skrining untuk abnormalitas lipid dan glukosa) dan pemantauan yang cermat untuk efek samping obat. Olehnya itu seiring perjalanan pengobatan, plus dan minus melanjutkan pengobatan dengan obat antipsikotik harus ditinjau bersama pasien dalam konteks pengambilan keputusan bersama (*shared decision-making*). Melibatkan anggota keluarga atau pendukung pasien dalam diskusi akan sangat bermanfaat bagi proses penyembuhan.

Pada beberapa pasien, sediaan obat antipsikotik dapat mempengaruhi kepatuhan. Misalnya, tablet yang larut dengan cepat atau konsentrat oral mungkin lebih disukai untuk pasien yang mengalami kesulitan menelan pil atau pasien yang

ambivalen tentang obat-obatan dan tidak teratur menelannya. Formulasi LAI mungkin lebih disukai oleh beberapa pasien dan sangat berguna untuk pasien dengan riwayat kepatuhan yang buruk atau meragukan.

Penting untuk menilai manfaat dan efek samping pengobatan yang sedang berlangsung karena dapat menunjukkan kebutuhan penyesuaian dosis obat atau penggantian obat. Penggunaan ukuran kuantitatif untuk membantu menilai setiap aspek tersebut secara sistematis. Dosis obat yang optimal adalah dosis yang memberikan manfaat terbaik dan efek samping pengobatan masih dapat ditoleransi. Pada beberapa pasien, dosis obat mungkin perlu disesuaikan selama pengobatan untuk menjaga keseimbangan terapi. Penyesuaian ini dapat dipengaruhi oleh penambahan atau penghentian obat lain yang berinteraksi dengan antipsikotik, perubahan kebiasaan merokok, massa tubuh, fungsi ginjal atau hati, serta penyerapan obat, misalnya setelah operasi bariatrik. Untuk meminimalkan risiko efek samping, perubahan dosis juga perlu dipertimbangkan ketika menggunakan obat dengan waktu paruh panjang atau antipsikotik LAI.

Bukti mengenai dasar rasional dan pendekatan dalam perencanaan pengurangan dosis obat masih terbatas. Prinsipnya adalah pengurangan dosis secara bertahap sambil terus memantau kembalinya gejala lebih diutamakan, kecuali jika ada kondisi yang memerlukan penghentian mendadak.

Diskusi pengambilan keputusan bersama (*shared-decision making*) dengan pasien harus mempertimbangkan tujuan pemulihan pasien, potensi manfaat dari perubahan obat atau pengurangan dosis dalam hal perubahan atau pengurangan efek samping, dan potensi bahaya dari perubahan obat atau pengurangan dosis. Perjalanan longitudinal episode pasien dan kepastian diagnosis juga harus dipertimbangkan. Mungkin ada beberapa pasien dengan episode psikosis singkat atau diagnosis psikotik yang tidak pasti (misalnya, kemungkinan psikosis yang diinduksi zat atau psikosis terkait mood) yang mungkin tidak memerlukan pengobatan antipsikotik lanjutan. Di sisi lain, individu dengan perjalanan penyakit kronis, kambuh berulang,

dan fitur diagnostik yang jelas dari skizofrenia, akan memiliki luaran yang lebih buruk jika pengobatan dihentikan. Selain kekambuhan dan kembalinya gejala, penghentian pengobatan dikaitkan dengan rawat inap kembali, masalah hukum, berkurangnya respons jika dilakukan pemberian obat kembali, atau luaran psikososial yang lebih buruk. Menyertakan anggota keluarga atau orang lain yang mendukung pengobatan pasien dalam diskusi tentang perubahan obat atau pengurangan dosis, akan bermanfaat.

Studi rumatan/kekambuhan umumnya mewakili periode tindak lanjut tidak lebih dari satu tahun. Dalam meta-analisis durasi studi rata-rata adalah 26-62 minggu. Di studi tindak lanjut 5 tahun dari pasien episode pertama dengan skizofrenia atau gangguan skizoafektif yang telah distabilkan pada akhir 1 tahun pengobatan antipsikotik 81,9% kambuh pada akhir 5 tahun. Setelah resolusi gejala positif dari episode akut skizofrenia, pasien harus ditawarkan perawatan pemeliharaan dan obat antipsikotik selama 2 dan mungkin hingga 5 tahun atau lebih.

Pernyataan 6	Derajat Rekomendasi
Skizofrenia yang mengalami perbaikan gejala dengan obat antipsikotik , diberikan obat antipsikotik lanjutan atau rumatan	A

#### 7) Melanjutkan Obat yang Sama

Sebagaimana disampaikan dalam Pernyataan 6 bahwa penting untuk mempertahankan pengobatan dengan obat antipsikotik setelah gejala membaik. Terkhusus pasien skizofrenia, ada sejumlah manfaat untuk terus melanjutkan pengobatan dengan obat antipsikotik, seperti mengurangi risiko kekambuhan, rawat inap ulang, dan kematian. Melanjutkan pengobatan dengan obat yang efektif dan dapat ditoleransi akan lebih disukai dibanding menghentikan pengobatan atau menimbulkan destabilisasi. Simpulan ini juga konsisten dengan pengamatan klinis bahwa pemilihan obat secara individual adalah penting. Di uji klinis, jika dibandingkan antara kelompok pasien yang tetap melanjutkan pengobatan dengan kelompok perubahan ke obat lain, maka

kelompok berubah ini berhubungan dengan penghentian pengobatan.

Untuk alasan ini, akan optimal untuk melanjutkan pengobatan yang sama. Namun pada beberapa situasi tertentu, perlu untuk mempertimbangkan perubahan dari satu obat antipsikotik ke obat lain. Misalnya, seorang pasien mungkin telah berespon dengan pengobatan awal namun masih mengalami gejala yang signifikan atau penurunan fungsi, sehingga memerlukan percobaan pengobatan yang berbeda. Alasan lain untuk mengganti obat adalah saat memulai pengobatan dengan antipsikotik LAI namun obat oral saat ini tidak tersedia dalam sediaan LAI. Perubahan pengobatan juga dapat dipertimbangkan karena preferensi pasien, ketersediaan obat, atau efek samping. Mengingat risiko kesehatan jangka panjang dari sindrom metabolik dan obesitas, maka uraian berikut ini mengulas tentang perubahan obat yang disebabkan alasan diabetes atau sindrom metabolik.

Dalam studi acak yang meneliti efek peralihan dari olanzapin, quetiapin, atau risperidon ke aripiprazol untuk mengurangi risiko metabolik, perubahan ke aripiprazol dikaitkan dengan perbaikan kolesterol non-HDL, trigliserida serum, dan berat badan serta sedikit pengurangan risiko-10 tahun -penyakit jantung koroner tetapi tidak ada perbedaan dalam kemungkinan memiliki sindrom metabolik. Individu yang beralih ke aripiprazol, dibandingkan dengan mereka yang tetap menggunakan pengobatan awal mereka, memiliki tingkat penghentian pengobatan yang lebih tinggi tetapi tidak menunjukkan peningkatan gejala atau rawat inap yang signifikan. Sebagai tambahan, riset *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness* (CATIE) menunjukkan bahwa pasien yang memiliki masalah efikasi dan tolerabilitas di awal studi dapat tetap membaik dengan obat yang berbeda di fase selanjutnya dari riset tersebut.

Temuan ini menunjukkan bahwa perubahan pengobatan dapat bermanfaat bagi pasien dalam beberapa keadaan tetapi juga menunjukkan bahwa kemungkinan manfaat dan risiko dari perubahan pengobatan harus ditinjau dengan pasien dalam

konteks pengambilan keputusan bersama. Diskusi dengan pasien tersebut harus mempertimbangkan tujuan pemulihan pasien, potensi manfaat dari perubahan obat atau pengurangan dosis dalam hal perubahan atau pengurangan efek samping, dan potensi bahaya dari perubahan obat atau pengurangan dosis. Biasanya akan bermanfaat untuk menyertakan anggota keluarga atau orang lain yang mendukung pengobatan dalam diskusi tersebut.

Jumlah penelitian yang mengeksplorasi pendekatan optimal untuk mengubah obat antipsikotik bila diperlukan, sangat terbatas. Pendekatan umum adalah penurunan-silang bertahap (*gradual cross-taper*) yaitu obat antipsikotik kedua dimulai dan secara bertahap ditingkatkan dosisnya sementara obat antipsikotik awal diturunkan secara bertahap. Namun, beberapa penelitian yang tersedia tidak menunjukkan perbedaan antara penghentian bertahap dibandingkan dengan penghentian segera obat pertama. Selain itu, tidak ada perbedaan yang terlihat antara memulai antipsikotik kedua dan menghentikan antipsikotik pertama secara bersamaan dibandingkan dengan memulai antipsikotik kedua dan menunggu sebelum menghentikan agen antipsikotik pertama. Terlepas dari pendekatan yang diambil, pemantauan yang cermat sangat penting untuk menghindari risiko penurunan kepatuhan dan destabilisasi klinis jika perubahan obat dilakukan. Bergantung pada sifat farmakologis obat, termasuk profil farmakokinetik dan pengikatan reseptor, efek samping obat juga dapat muncul (misalnya, insomnia dengan peralihan ke obat yang kurang sedatif, diskinesia penarikan (*withdrawal dyskinesia*) saat pasien beralih ke obat dengan blokade reseptor dopamin D2 yang kurang kuat).

Pernyataan 7	Derajat Rekomendasi
Skizofrenia yang mengalami perbaikan gejala dengan obat antipsikotik terus diberikan obat antipsikotik yang sama	A

8) Klozapin pada Skizofrenia Resisten Pengobatan

Klozapin direkomendasikan untuk individu dengan skizofrenia yang resisten terhadap pengobatan, tetapi terdapat variasi dalam definisi skizofrenia yang resisten terhadap pengobatan pada uji klinis dan dalam praktik. Rekomendasi dari *The Treatment Response and Resistance in Psychosis* (TRRIP) yaitu gejala yang menetap setidaknya berdurasi 12 minggu, gejala setidaknya memiliki tingkat keparahan sedang, dan terkait dengan setidaknya gangguan fungsional sedang sebagaimana ditentukan oleh skala penilaian yang divalidasi (misalnya, PANSS, BPRS, atau SANS dan SAPS untuk gejala dan skor <60 pada SOFAS sebagai ukuran fungsi). Jika percobaan pengobatan prospektif minimal 6 minggu pada dosis adekuat tidak menyebabkan pengurangan gejala lebih dari 20%, ini memberikan bukti tambahan tentang resistensi pengobatan. Harus dicatat apakah gejala persisten termasuk gejala positif, negatif, atau kognitif karena respons terhadap domain gejala ini mungkin berbeda.

Dalam hal pengobatan yang adekuat, TRRIP merekomendasikan bahwa harus dilakukan setidaknya uji coba dengan dua obat antipsikotik yang berbeda, setidaknya 6 minggu pada rentang dosis terapeutik obat untuk masing-masing dan dengan kepatuhan setidaknya 80% dari dosis yang ditentukan. Dosis terapeutik obat didefinisikan sebagai titik tengah (midpoint) rentang target untuk pengobatan akut skizofrenia menurut label produk produsen atau setara dengan 600 mg klorpromazin per hari. Kriteria konsensus mencakup setidaknya satu dari berikut: pemeriksaan level darah antipsikotik untuk menilai kepatuhan, perolehan informasi kepatuhan setidaknya dari 2 sumber (misal hitung tablet, kardex pengobatan, laporan pasien/pelaku rawat), serta perolehan informasi tentang respon pengobatan sebelumnya dari laporan pasien/pelaku rawat dan sumber lainnya.

Untuk tujuan klinis, definisi umumnya adalah bahwa gejala pasien tidak menunjukkan respons atau berespons parsial dan suboptimal terhadap uji coba dua obat antipsikotik minimal 6 minggu masing-masing dengan dosis obat yang adekuat, dan penggunaan obat dari kelas yang berbeda (misal, antipsikotik

generasi kedua vs. antipsikotik generasi pertama). Jika tidak ada perbaikan yang signifikan setelah beberapa minggu pengobatan (misalnya,<20% perbaikan gejala), kemungkinan terjadinya perubahan substansial (misalnya,>50% perbaikan gejala) adalah kecil dan uji coba obat dengan waktu lebih lama mungkin tidak diperlukan. Harus dicatat bahwa uji coba pengobatan tidak dapat dianggap adekuat jika durasi atau dosis obat menjadi terpotong dikarenakan tolerabilitas yang buruk atau jika dibatasi oleh kepatuhan yang buruk. Beberapa ahli menyarankan uji coba antipsikotik LAI sebelum menentukan pasien mengalami resistensi pengobatan.

a) Inisiasi Pengobatan Dengan Klozapin

Setelah pasien diidentifikasi sebagai skizofrenia yang resisten terhadap pengobatan, dokter harus melibatkan pasien dalam diskusi tentang pengobatan klozapin. Percobaan klozapin tepat pada individu yang menunjukkan respons terhadap pengobatan (yaitu setidaknya 20% pengurangan gejala) namun masih memiliki gejala atau gangguan fungsi yang signifikan. Klozapin sering kurang digunakan (*underuse*) dan banyak pasien memperoleh manfaat jika pengobatan ini dipertimbangkan lebih awal.

Diskusi tentang klozapin harus menekankan prinsip pengambilan keputusan bersama; melibatkan anggota keluarga atau orang lain yang mendukung pengobatan dalam diskusi seringkali bermanfaat. Dari sudut pandang pasien, mereka menghargai upaya untuk membantu mereka untuk dapat berpikir lebih jernih dan menghentikan halusinasi atau waham, saat memutuskan tentang perubahan pengobatan. Sebagian besar pasien yang menerima klozapin memandangnya secara positif. Misalnya, satu survei besar terhadap individu dengan skizofrenia atau gangguan skizoafektif yang menggunakan obat antipsikotik menemukan bahwa sebagian besar dari mereka yang menggunakan klozapin mematuhi pengobatan dan menganggapnya bermanfaat, sedangkan hanya sekitar 5% yang merasa tidak membantu. Sebaliknya, sebagian besar obat antipsikotik lainnya dipandang kurang positif. Meski

demikian, penting untuk tetap mengidentifikasi kekhawatiran pasien tentang klozapin dan mengatasinya sejauh mungkin. Misalnya, pasien mungkin mengungkapkan kekhawatiran tentang keharusan melakukan pemeriksaan darah untuk pemantauan atau hambatan logistik seperti akses ke transportasi. Mereka mungkin bersedia untuk mempertimbangkan klozapin jika hambatan logistik dapat diatasi atau jika diberi informasi bahwa persyaratan pemantauan darah akan menjadi lebih jarang dari waktu ke waktu. Kekhawatiran tentang efek samping lain, seperti penambahan berat badan atau mengantuk, juga dapat menyebabkan keengganan untuk beralih ke klozapin. Akan sangat membantu untuk melakukan diskusi terbuka tentang efek samping ini dan rencana yang jelas untuk pemantauan saat pengobatan berlangsung. Kelompok dukungan sebaya (*peer-support group*) yang memiliki pengalaman keseharian tentang cara mengatasi efek samping dapat membantu pasien membangun strategi coping yang baik tentang efek samping. Dokter mungkin juga memiliki kekhawatiran tentang klozapin yang dapat menjadi penghalang pengobatan. Misalnya, banyak dokter memiliki pengalaman terbatas dalam menggunakan klozapin dan terkadang mengungkapkan kekhawatiran tentang beban dokumen pemantauan darah, kepatuhan pasien dengan pemantauan, dan efek samping. Banyak dokter overestimasi kemungkinan neutropenia parah sehingga pasien enggan memulai terapi klozapin. Edukasi tentang penggunaan klozapin dan efek sampingnya dapat berguna dalam mengatasi hambatan peresepen terkait klozapin.

Saat memulai pengobatan dengan klozapin, titrasi dosis lambat sangat penting untuk meminimalkan risiko kejang, hipotensi ortostatik, dan sedasi berlebihan. Peningkatan dosis besar dan cepat klozapin dapat menyebabkan kolaps kardiovaskular dan kematian, terutama pada pasien yang memakai obat depresi pernapasan seperti benzodiazepin. Dari dosis awal 12,5 mg sekali atau dua kali sehari, dosis

klozapin dapat ditingkatkan paling banyak 25-50 mg/hari menjadi dosis target 300-450 mg/hari. Peningkatan dosis berikutnya, jika diperlukan, harus 100 mg atau kurang, dalam seminggu atau dua minggu. Meskipun kemanjuran sering terlihat pada dosis 300-450 mg/hari, beberapa individu mungkin memerlukan dosis klozapin yang lebih tinggi, hingga dosis harian maksimum 900 mg, untuk respon penuh. Tingkat titrasi yang lebih lambat mungkin diperlukan untuk pasien dengan episode awal skizofrenia dan pada mereka yang lebih tua, sangat lemah, atau sensitif terhadap efek samping. Mereka yang memiliki masalah sistem saraf pusat yang sudah ada sebelumnya, termasuk individu dengan sindrom delesi 22q11.2, juga memerlukan tingkat titrasi yang lebih lambat dan mungkin memiliki peningkatan risiko kejang pada dosis biasa. Penggunaan dosis terbagi dapat membantu dalam mengurangi efek samping selama titrasi dosis awal, meskipun banyak pasien pada akhirnya diobati dengan dosis tunggal sebelum tidur untuk meminimalkan sedasi siang hari dan memfasilitasi kepatuhan.

Pemantauan untuk manfaat terapeutik dan efek samping klozapin harus dilakukan selama fase titrasi dosis. Karena titrasi klozapin berlangsung lambat, manfaat terapeutik mungkin tidak segera diketahui, dan efek samping mungkin lebih menonjol daripada manfaatnya. Dengan demikian, dapat membantu untuk memberikan edukasi dan kepastian kepada pasien tentang jadwal yang diharapkan dari efek terapeutik klozapin.

Jika klozapin dilanjutkan setelah ada kesenjangan atau jeda dalam pengobatan selama 48 jam atau lebih, maka harus dimulai kembali pada 12,5 mg sekali atau dua kali sehari. Jika dosis tersebut dapat ditoleransi dengan baik, dosis dapat ditingkatkan ke kisaran terapeutik lebih cepat daripada yang direkomendasikan untuk pengobatan awal. Jika keputusan dibuat untuk menghentikan klozapin, yang terbaik adalah mengurangi dulu dosis kecuali obat

dihentikan karena alasan medis yang mendesak (misalnya, neutropenia berat, miokarditis, SNM).

- b) Penggunaan Informasi Kadar Klozapin dalam Darah Selama Perawatan Dengan Klozapin

Saat melakukan titrasi dosis klozapin, akan berguna untuk mendapatkan kadar klozapin dalam darah dan metabolit aktif utamanya yaitu norklozapin (N-desmethylklozapin). Kadar obat dalam darah ini juga dapat membantu jika ada keraguan tentang kepatuhan pengobatan, efikasi yang kurang atau efek samping lebih banyak dari yang diharapkan, potensi interaksi obat, atau faktor lain yang mungkin mempengaruhi kadar klozapin. Meski ada variasi substansial antara individu, tingkat klozapin pada dosis tertentu umumnya akan lebih besar pada bukan perokok daripada perokok, pada pengguna kafein berat daripada pada bukan pengguna, pada wanita dibandingkan pada pria, dan pada individu yang lebih tua daripada pada individu yang lebih muda.

- c) Pemantauan Efek Samping Selama Perawatan dengan Klozapin

Pemantauan keamanan selama terapi klozapin penting untuk meminimalkan risiko efek samping. Karena risiko tertinggi neutropenia berat (Hitung Jenis Neutrofil <500/ $\mu$ L) terjadi dalam 6 bulan pertama, pemantauan HJN dilakukan lebih sering pada awal pengobatan dan lebih jarang pada tahap berikutnya. Kebutuhan pemantauan HJN dapat menjadi masalah umum bagi pasien karena tidak praktis terkait waktu dan transportasi yang dibutuhkan untuk melakukan tes darah di laboratorium. Ketersediaan alat pengujian hitung sel darah putih di tempat perawatan dapat mengurangi hambatan bagi pasien dan memfasilitasi pengobatan dengan klozapin.

Selain neutropenia, terapi klozapin dikaitkan dengan beberapa efek samping penting lainnya. Komplikasi jantung yang berpotensi serius dari pengobatan klozapin termasuk miokarditis dan kardiomiopati. Miokarditis jarang terjadi dan umumnya terjadi selama bulan pertama pengobatan,

sedangkan kardiomiopati langka dan umumnya terjadi kemudian dalam perjalanan pengobatan. Miokarditis biasanya ditandai dengan sesak napas, takikardia, dan demam, tetapi diagnosis dapat menjadi tantangan karena sifat non spesifik dari gejala lain, yang dapat mencakup kelelahan, nyeri dada, palpitas, edema perifer, dan hipereosinofilia. Pada pasien yang terjadi miokarditis atau kardiomiopati dalam hubungannya dengan pengobatan klozapin, klozapin dihentikan.

Pada pasien yang menerima klozapin, dapat muncul demam singkat ( $>38^{\circ}\text{C}$ ) pada beberapa minggu pertama pengobatan. Demam ini biasanya sembuh sendiri dan membaik dengan tindakan suportif. Namun, pada pasien demam, penting untuk menilai adanya komplikasi yang berpotensi mengancam jiwa, termasuk SNM, neutropenia berat, infeksi, dan miokarditis.

Efek samping lain yang berpotensi serius dari pengobatan klozapin yaitu kejang, hipotensi ortostatik, dan efek gastrointestinal. Ketika terjadi kejang dengan klozapin, biasanya terjadi pada dosis klozapine yang sangat tinggi, peningkatan dosis klozapin yang cepat, atau pergeseran level obat (terkait dengan interaksi obat-obat atau efek merokok pada metabolisme obat). Oleh karena itu, titrasi awal dosis klozapin yang lambat sangat penting, dan pasien harus diperingatkan untuk tidak mengemudi atau terlibat dalam aktivitas berbahaya lainnya saat klozapin sedang dititrasi. Jika kejang terjadi dengan klozapin, penyesuaian dosis mungkin diperlukan, atau tambahan obat antikonvulsan tambahan (misalnya, valproate) dapat dipertimbangkan; dilakukan konsultasi dengan sejawat ahli Neurologi.

Hipotensi ortostatik juga dapat terjadi dengan klozapin dan paling sering terjadi pada inisiasi pengobatan. Pasien yang lebih tua dan pasien dengan penyakit pembuluh darah perifer atau status kardiovaskular yang terganggu mungkin berisiko. Hipotensi ortostatik berat dapat menyebabkan sinkop, pusing, atau jatuh. Pasien yang mengalami hipotensi ortostatik diberikan edukasi untuk duduk di tepi tempat

tidur selama satu menit sebelum berdiri, bergerak perlahan saat berpindah dari berbaring atau duduk ke berdiri, dan mencari bantuan bila diperlukan. Strategi manajemen untuk hipotensi ortostatik termasuk tindakan suportif (misalnya, penggunaan *support stocking*, peningkatan asupan garam dan cairan diet), mengurangi kecepatan titrasi dosis klozapin, dan mengurangi atau membagi dosis klozapin. Sebagai upaya terakhir, pemberian fludrokortison kortikosteroid penahan garam/cairan dapat dipertimbangkan untuk meningkatkan volume intravaskular, tetapi penting untuk memperhatikan potensi efek imunosupresif dan perkembangan diabetes dengan obat ini. Untuk pasien yang mendapatkan pengobatan antihipertensi dalam waktu bersamaan, penyesuaian dosis obat mungkin diperlukan.

Efek gastrointestinal klozapin signifikan dan pada beberapa pasien dapat menyebabkan impaksi tinja atau ileus paralitik. Oleh karena itu, pasien harus segera mendapatkan perawatan medis jika mengalami konstipasi yang parah atau tidak kunjung sembuh. Untuk mencegah terjadinya konstipasi, akan sangat berguna untuk meminimalkan dosis dan jumlah obat yang berkontribusi seperti obat antikolinergik dan opioid. Aktivitas dan olahraga harus didorong untuk merangsang motilitas. Pelunak tinja, seperti docusate, dapat diberikan kepada pasien dengan risiko tinggi, misalnya pasien yang lebih tua. Jika konstipasi berkembang, pengobatan awal dapat mencakup pelunak tinja (misalnya, docusate) atau pencahar osmotik (misalnya, laktulosa, polietilen glikol, bisacodyl). Perawatan lini kedua termasuk pencahar stimulan (misalnya sodium picosulfate). Jika sembelit berlanjut, enema harus dipertimbangkan.

Efek samping terkait sindrom metabolik umum terjadi dan biasanya muncul pada bulan-bulan awal pengobatan, tetapi dapat pula terjadi pada tahap lanjut. Efek samping ini meliputi penambahan berat badan, hiperlipidemia, serta gangguan regulasi glukosa, termasuk diabetes mellitus. Pemantauan indeks massa tubuh, hemoglobin A1c, dan

kadar lipid penting selama pengobatan klozapin. Jika teridentifikasi diabetes atau hiperlipidemia, harus dilakukan pengobatan. Kenaikan berat badan, biasanya progresif di 6 bulan pertama pengobatan, meskipun beberapa pasien terus bertambah berat badan. Pencegahan kenaikan berat badan harus menjadi prioritas utama karena penurunan berat badan sulit bagi kebanyakan pasien. Upaya campur tangan secara proaktif pada penambahan berat badan 2-5 kilogram, dan obat lain yang dapat menyebabkan penambahan berat badan (misalnya, valproate) harus dikurangi atau dihentikan bila memungkinkan. Intervensi diet, seperti intervensi perilaku sehat, harus disarankan.

Pemberian metformin atau obat non-stimulan untuk menurunkan berat badan dapat dipertimbangkan. Metformin telah terbukti aman pada individu tanpa hiperglikemia dan dapat mengurangi berat badan serta membalikkan abnormalitas metabolisme pada pasien dengan obesitas atau masalah metabolisme lainnya. Penelitian tentang obat agonis peptida-1, seperti glukagon, masih terbatas, tetapi data yang ada menunjukkan bahwa obat ini lebih efektif daripada placebo dalam menurunkan berat badan dan faktor risiko metabolik. Olahraga tampaknya memiliki pengaruh kecil terhadap penurunan berat badan pada individu dengan skizofrenia. Banyak pasien skizofrenia tidak tertarik dalam aktivitas fisik, dan olahraga dapat disarankan karena manfaatnya bagi kesehatan secara keseluruhan, peningkatan kebugaran kardiorespirasi, dan aspek fungsi lainnya.

Sedasi, sialorrhea, dan takikardia diamati selama pengobatan dengan klozapin tetapi umumnya dapat dikelola secara konservatif. Sedasi paling menonjol pada fase awal pengobatan dengan klozapin, dan banyak pasien kemudian mengembangkan toleransi terhadap efek sedasi ini saat pemberian lanjutan. Namun, sedasi persistent, termasuk kantuk di siang hari dan peningkatan waktu tidur, dapat mengganggu fungsi sosial, rekreasi, dan pekerjaan. Menurunkan dosis harian, menggabungkan dosis terbagi

menjadi satu dosis malam, atau mengubah ke obat antipsikotik yang kurang sedatif mungkin efektif dalam mengurangi keparahan sedasi. Kopi atau bentuk kafein lainnya dapat membantu di pagi hari tetapi juga dapat berinteraksi dengan obat-obatan (misalnya, berkontribusi terhadap takikardia; meningkatkan kadar obat dalam darah, termasuk klozapin). Menambahkan obat stimulan biasanya tidak membantu dan dapat menyebabkan efek samping tambahan. Jika sedasi atau risiko sedasi signifikan (misalnya, selama titrasi klozapin awal), pasien harus diperingatkan untuk tidak mengemudi atau terlibat dalam aktivitas yang berpotensi berbahaya.

Sialorrhea (hipersalivasi) merupakan efek samping klozapin yang sering terjadi dan dapat menurunkan kualitas hidup serta menyebabkan komplikasi seperti pneumonia aspirasi. Karena sering lebih mengganggu pada malam hari, pasien disarankan meletakkan handuk di atas bantal dan menggantinya dengan yang bersih di tengah malam untuk mengurangi ketidaknyamanan. Pada siang hari, pasien dianjurkan mengunyah permen karet tanpa gula untuk merangsang refleks menelan. Pendekatan farmakologis untuk mengatasi sialorrhea umumnya didasarkan pada studi kecil dan laporan kasus, termasuk penggunaan obat antikolinergik dosis rendah atau topikal, seperti glikopirolat atau tetes mata atropin 1% sublingual. Diphenhydramine juga pernah digunakan, tetapi karena klozapin dan antipsikotik lain sudah memiliki sifat antikolinergik yang signifikan, sementara efek antikolinergik terhadap sialorrhea relatif kecil, penggunaan obat tambahan dengan efek ini harus dilakukan dengan hati-hati. Pada kasus refrakter yang parah, toksin botulinum juga dapat digunakan.

Pasien yang sehat biasanya dapat mentolerir peningkatan denyut nadi istirahat, meskipun hal ini mungkin tidak terjadi pada pasien yang sudah ada penyakit jantung sebelumnya. Pada pasien dengan takikardia yang signifikan (denyut jantung > 110-120 denyut per menit), perlu dilakukan EKG, serta evaluasi terhadap penyebab lain,

seperti demam, anemia, merokok, hipertiroidisme, penyakit pernapasan, gangguan kardiovaskular, konsumsi kafein, stimulan, atau efek samping obat. Pada awal pengobatan dengan klozapin, kemungkinan miokarditis harus dipertimbangkan. Jika terdapat takikardi disertai dengan nyeri, sesak nafas, demam, atau tanda-tanda infark miokard atau masalah irama jantung, penilaian kegawatdaruratan sangat penting dilakukan. Strategi manajemen untuk takikardia dengan obat antipsikotik termasuk mengurangi dosis obat; penghentian obat dengan sifat antikolinergik atau stimulan; dan mengatasi hipotensi ortostatik, jika ada. Laporan kasus telah membahas penggunaan obat-obatan seperti agen penghambat untuk takikardi persisten dan signifikan pada pemberian klozapin. Namun demikian, pengobatan tidak diindikasikan kecuali pasien bergejala atau detak jantung pasien secara substansial lebih besar dari 120 denyut per menit karena data dari penelitian yang lebih ketat tidak tersedia dan obat-obatan ini dapat berkontribusi pada efek samping lain seperti hipotensi ortostatik.

Efek samping yang berhubungan dengan antagonisme reseptor D2 dopamin (misalnya, distonia akut, akatisia, parkinsonisme yang diinduksi obat, SNM, sindrom tardif, hiperprolaktinemia) dapat terjadi tetapi lebih jarang dengan klozapin dibandingkan dengan obat antipsikotik lainnya.

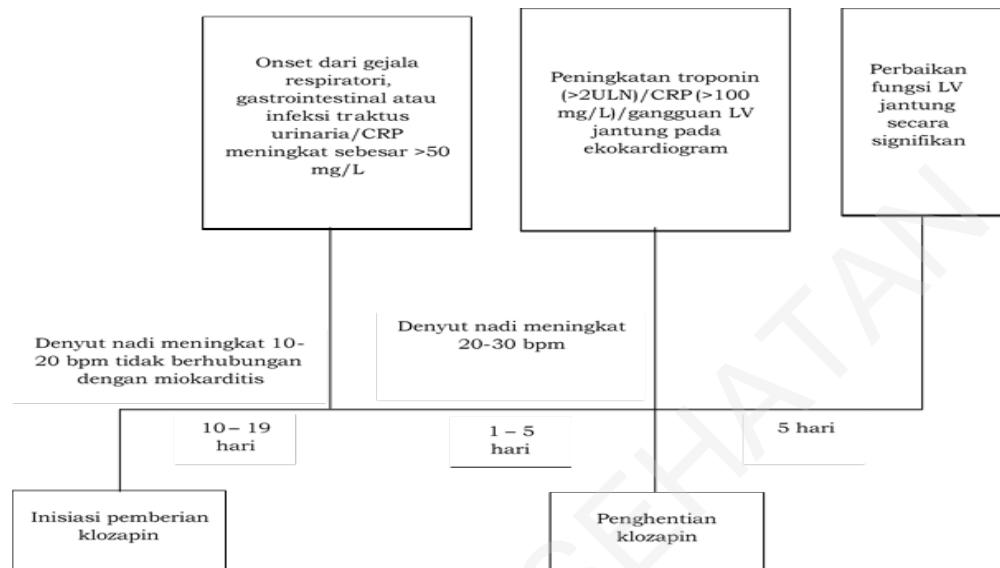
Tabel 22. Pemantauan obat terapeutik/*therapeutic drug monitoring* (TDM) – keputusan yang diinformasikan – membuat algoritma untuk pasien yang mengkonsumsi klozapin<sup>a</sup>

Kadar klozapin <sup>a</sup>	Respon	Tolerabilitas	Mekanisme
Subterapeutik (<350 ng/mL)	Tidak memadai	Tidak toleransi	Meningkatkan dosis secara perlahan hingga dosis acuan dan menatalaksana efek samping apabila ada
	Tidak memadai	Toleransi	Meningkatkan dosis hingga dosis acuan
	Memadai	Tidak toleransi	Mempertimbangkan penurunan dosis

<b>Kadar klozapin<sup>a</sup></b>	<b>Respon</b>	<b>Tolerabilitas</b>	<b>Mekanisme</b>
	Memadai	Toleransi	Tidak membutuhkan perubahan apapun, lanjutkan pemantauan efek samping
Dalam rentang acuan (350 – 600 ng/mL)	Tidak memadai	Tidak toleransi	Mengatasi efek samping dan meningkatkan dosis secara perlahan dalam rentang dosis acuan dosis acuan jika dapat ditoleransi
	Tidak memadai	Toleransi	Meningkatkan dosis secara perlahan dalam rentang dosis acuan, jika memungkinkan
	Memadai	Tidak toleransi	Jika tolerabilitas tidak membaik, lakukan penurunan dosis, pantau agar dosis tetap dalam dosis acuan, jika memungkinkan
	Memadai	Toleransi	Lanjutkan pemantauan
Supraterapeutik (> 600 ng/mL)	Tidak memadai	Tidak toleransi	Pertimbangkan penurunan dosis, lalu pantau. Pertimbangkan pemberian profilaksis berupa antikonvulsan
	Tidak memadai	Toleransi	Pertimbangkan peningkatan dosis atau augmentasi dosis secara berhati-hati. Pertimbangkan pemberian profilaksis berupa antikonvulsan pada kedua kondisi tersebut
	Memadai	Tidak toleransi	Turunkan dosis secara perlahan, pantau agar dosis tetap dalam dosis acuan, jika memungkinkan
	Memadai	Toleransi	Lanjutkan untuk memantau konsentrasi. Waspada pada masalah tolerabilitas dan pertimbangkan pemberian profilaksis berupa antikonvulsan

<sup>a</sup>Merujuk hanya untuk klozapin, bukan klozapin dengan norklozapin

Alur 2. Evolusi khas dari terjadinya miokarditis yang diinduksi oleh klozapin. *Bpm* denyut per menit. *CRP C reactive protein*. *HR* denyut nadi. *LV* ventrikel kiri. *ULN* batas atas nilai norla [131] (dicetak ulang dengan izin dari *SAGE publication*)



Tabel 23. Rekomendasi tata laksana dengan klozapin berdasarkan pemantauan hitung neutrofil absolut untuk populasi pasien umum

Modifikasi dosis yang direkomendasikan	Frekuensi pemeriksaan ANC selama perawatan dengan Klozapin ODT
ANC dalam rentang normal ( $\geq 1500/\mu\text{L}$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hari 1 sampai Bulan 6: Setiap minggu</li> <li>Bulan 7 sampai Bulan 12: Setiap 2 minggu</li> <li>Bulan ke-13 dan seterusnya: Setiap bulan</li> </ul> <p>Jika pengobatan Klozapin ODT dimulai kembali setelah penghentian dosis (misalnya pasien mengalami neutropenia yang memerlukan penghentian dosis dan kini kadar ANC normal):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Jika <math>&lt;30</math> hari, lanjutkan frekuensi pemeriksaan ANC sebelumnya</li> <li>Jika <math>\geq 30</math> hari, lakukan pemeriksaan ANC sesuai frekuensi pasien yang baru memulai pengobatan</li> </ul>
Neutropenia Ringan (ANC antara 1000 sampai $1499/\mu\text{L}$ ) <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tiga kali seminggu</li> <li>Setelah ANC <math>\geq 1500/\mu\text{L}</math>, disarankan kembali ke frekuensi pemeriksaan ANC saat Normal Range terakhir</li> </ul>
Neutropenia Sedang (ANC antara 500 sampai $999/\mu\text{L}$ ) <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hentikan pengobatan dan lakukan konsultasi dengan hematologi</li> <li>Lanjutkan pengobatan setelah ANC <math>\geq 1000/\mu\text{L}</math></li> <li>Setiap hari</li> <li>Setelah ANC <math>\geq 1000/\mu\text{L}</math>, tiga kali seminggu</li> <li>Setelah ANC <math>\geq 1500/\mu\text{L}</math>, periksa mingguan selama 4 minggu. Jika ANC <math>\geq 1500/\mu\text{L}</math> tetap stabil setelah monitoring mingguan 4 minggu, kembali ke frekuensi ANC pasien saat Normal Range terakhir</li> </ul>

Neutropenia Berat (ANC <500/ $\mu$ L) <sup>1</sup>	
Hentikan pengobatan dan lakukan konsultasi dengan hematologi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Setiap hari</li> <li>• Setelah ANC <math>\geq</math>1000/<math>\mu</math>L, tiga kali seminggu</li> <li>• Setelah ANC <math>\geq</math>1500/<math>\mu</math>L, jika manfaat lebih besar daripada risiko memulai ulang, lanjutkan pengobatan dan lakukan pemeriksaan ANC sesuai frekuensi pasien yang baru memulai pengobatan</li> </ul>

Tabel 24. Rekomendasi tata laksana dengan klozapin untuk pasien dengan neutropenia etnis jinak, berdasarkan pemantauan hitung neutrofil absolut (ANC)

Kadar ANC	Rekomendasi Tata Laksana	Pemantauan ANC
Rentang normal BEN (batas dasar ANC $\geq$ 1,000/ $\mu$ L)	<p>Mencapai setidaknya dua batas dasar kadar ANC sebelum memulai pengobatan, pertimbangkan terapi augmentasi litium dosis rendah hingga meningkatnya hitung leukosit</p> <p>Jika tata laksana terganggu: <math>\leq</math> 30 hari, lanjutkan pemantauan seperti sebelumnya <math>\geq</math> 30 hari, pemantauan seperti pasien baru</p> <p>Penghentian pengobatan karena alasan selain neutropenia</p>	<p>Pemantauan mingguan dari mulai pengobatan hingga 6 bulan</p> <p>Pemantauan setiap 2 minggu mulai dari 6 bulan hingga 12 bulan</p> <p>Pemantauan bulanan setelah 12 bulan</p> <p>Penurunan dosis dalam 1-2 minggu bila tidak mendesak</p> <p>Untuk penghentian mendadak, lanjutkan pemantauan yang ada hingga ANC 1000/uL atau <math>&gt;</math> batas dasar</p> <p>Pemantauan tambahan dibutuhkan bila muncul demam (<math>\geq</math> 38.5°C) dalam 2 minggu setelah penghentian pengobatan</p>
Neutropenia BEN 500 – 999 / $\mu$ L <sup>a</sup>	<p>Direkomendasikan untuk konsultasi ke ahli hematologi</p> <p>Lanjutkan tata laksana; pertimbangkan terapi augmentasi litium dosis rendah hingga meningkatnya hitung leukosit</p>	<p>Pemantauan tiga kali dalam seminggu hingga ANC <math>\geq</math> 1,000/ <math>\mu</math>L atau <math>\geq</math> batas dasar pasien</p> <p>Ketika ANC <math>\geq</math> 1,000/ <math>\mu</math>L atau dalam batas dasar pasien, periksa ANC setiap minggu selama 4 minggu, kemudian kembalikan “rentang normal BEN” pemantauan interval ANC terakhir pasien<sup>b</sup></p>
Neutropenia BEN berat < 500 / $\mu$ L <sup>a</sup>	<p>Direkomendasikan untuk konsultasi ke ahli hematologi</p> <p>Hentikan tata laksana jika pasien diduga mengalami neutropenia terinduksi klozapin</p> <p>Jangan mencoba terapi kembali (<i>rechallenged</i>)</p>	<p>Pemantauan harian hingga ANC <math>\geq</math> 500/ <math>\mu</math>L, kemudian pemantauan tiga kali dalam seminggu hingga ANC <math>\geq</math> batas dasar pasien</p> <p>Jika pasien diberikan terapi kembali (<i>rechallenged</i>), lanjutkan</p>

Kadar ANC	Rekomendasi Tata Laksana	Pemantauan ANC
	kecuali jika pemberi obat mempertimbangkan keuntungan dibandingkan risikonya; petimbangkan terapi augmentasi litium dosis rendah hingga meningkatnya hitung leukosit	terapi sebagai pasien baru dibawah "rentang normal" monitoring ketika ANC $\geq 1,000/\mu\text{L}$ atau di batas dasar pasien
<i>BEN neutropenia etnis jinak</i>		
<sup>a</sup> Konfirmasi semua laporan awal ANC kurang dari 1,000/ $\mu\text{L}$ dengan pengukuran ANC berulang dalam 24 jam		
<sup>b</sup> Jika sesuai dengan klinis		
Tabel ini diadaptasi dari dokumen FDA " <i>HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION - CLOZARIL®</i> ", hak cipta <i>HLS Therapeutics (USA), Inc.</i> . Setiap perubahan yang dilakukan pada tabel tidak didukung oleh <i>HLS Therapeutics (USA), Inc.</i> CLOZARIL® adalah merek dagang terdaftar dari Perusahaan Farmasi Novartis [62]		

d) Pendekatan Lain untuk Skizofrenia yang Resisten Pengobatan

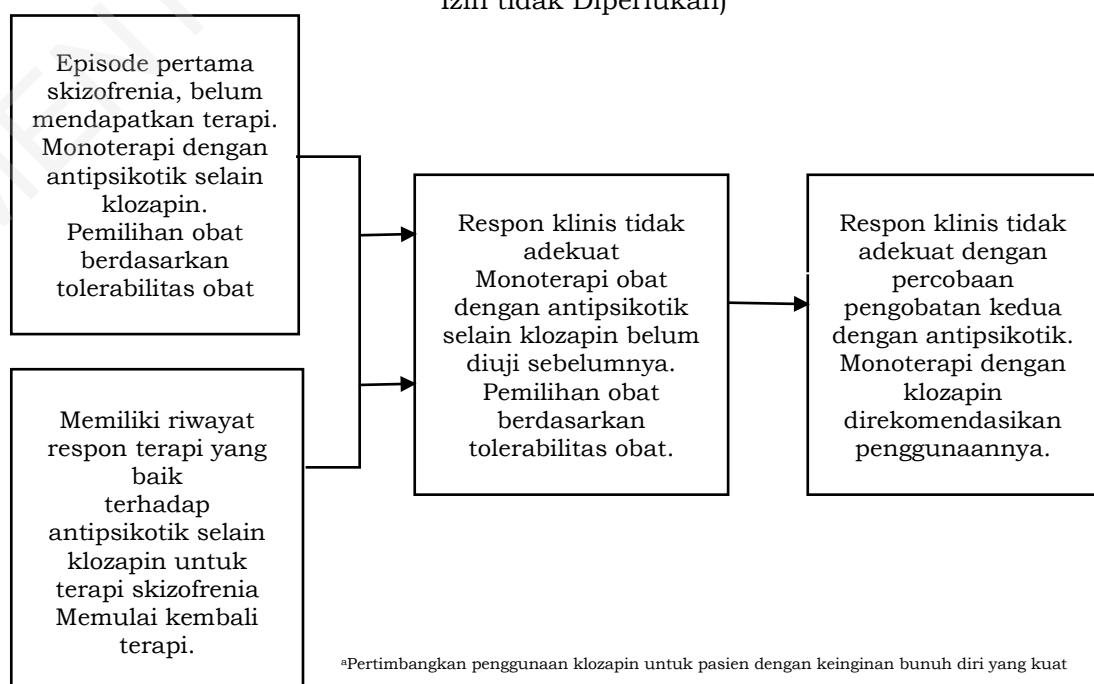
Untuk pasien skizofrenia yang resisten terhadap pengobatan, penting untuk melakukan tinjauan rencana pengobatan secara berkala. Selain tinjauan uji coba pengobatan sebelumnya, penting untuk meninjau perawatan psikososial yang telah diterima pasien dan apakah penambahan satu atau lebih intervensi psikososial akan bermanfaat. Misalnya, beberapa pasien mungkin belum mendapatkan terapi perilaku kognitif untuk psikosis (CBTp) atau pasien telah mendapat CBT namun manfaat awal CBTp mungkin memudar ketika CBTp dihentikan. Dalam keadaan seperti itu, pengobatan dengan CBTp mungkin diperlukan. Melibatkan keluarga atau orang yang mendukung dalam pengobatan CBTp juga dapat membantu. Potensi penambahan rencana pengobatan seperti itu juga dapat terjadi dengan terapi psikososial lainnya.

e) Optimalisasi Pengobatan dengan Klozapin

Penelitian menunjukkan bahwa setidaknya sepertiga individu dengan skizofrenia yang resisten terhadap pengobatan akan merespons klozapin, namun tetap beberapa pasien menunjukkan respons tidak lengkap. Sebelum menyimpulkan bahwa pasien tidak berespon

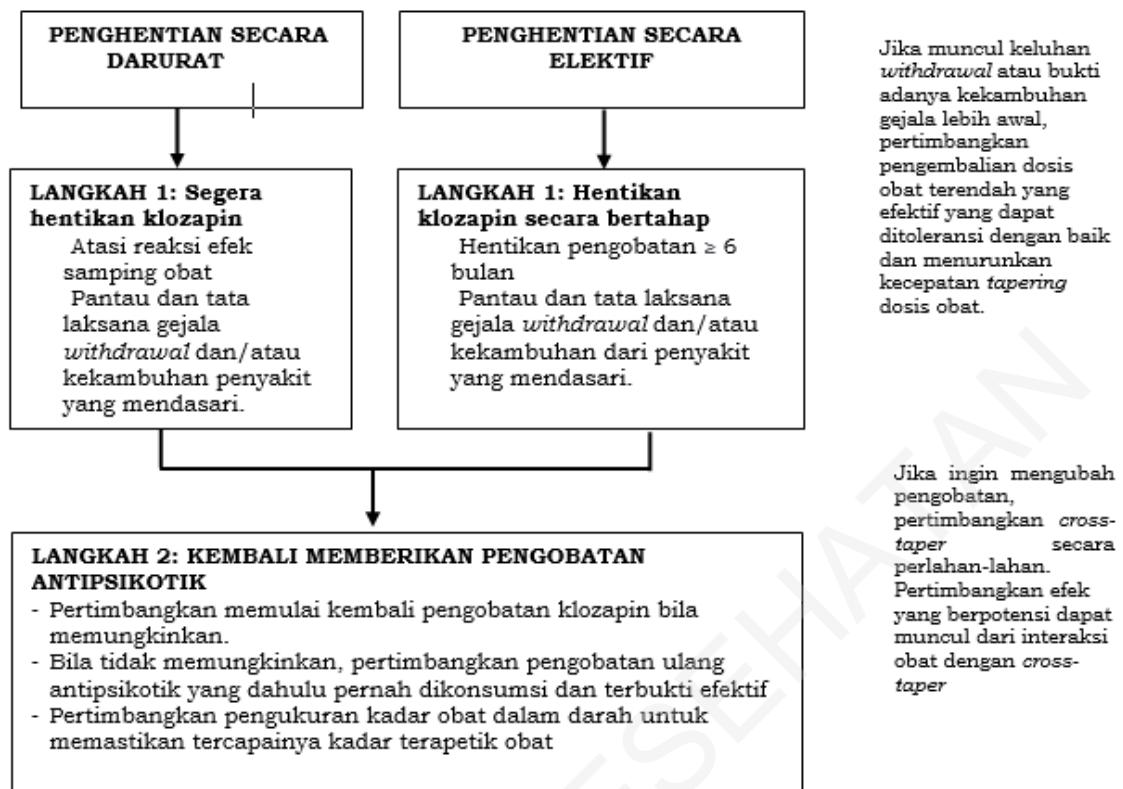
dengan klozapin, pastikan target dosis adekuat telah tercapai (biasanya 300-450 mg/hari) dan kadar klozapin serta norklozapin yang stabil (*steady state*) yang cukup untuk menghasilkan manfaat terapeutik. Meskipun tidak ada tingkat absolut klozapin yang dikaitkan dengan efikasinya namun jika ditemukan tidak ada respons dan klozapin dapat ditoleransi dengan baik maka dosis klozapin harus ditingkatkan untuk mencapai kadar klozapin lebih besar dari 350 ng/mL. Dosis ini harus dilanjutkan setidaknya selama 8 minggu untuk menentukan respons, meskipun peningkatan dosis lebih lanjut juga dapat dilakukan, jika bisa toleransi. Jika tetap tidak ada bukti manfaat, kemanfaatan obat harus dinilai secara berkala terkait respon pasien, efek samping pengobatan, dan ketersediaan pilihan pengobatan yang lebih baru. Penggunaan ukuran kuantitatif secara longitudinal dapat membantu menilai fungsi dan respons keseluruhan serta mengidentifikasi gejala spesifik yang sudah atau belum merespons pengobatan.

Algoritme 3. Tata Laksana Awal Skizofrenia Dan Menentukan Skizofrenia yang Resisten Pengobatan / *treatment-resistant schizophrenia* (TRS) (Diambil Dari Informasi Yang Dipublikasikan, Izin tidak Diperlukan)



<sup>a</sup>Pertimbangkan penggunaan klozapin untuk pasien dengan keinginan bunuh diri yang kuat

Alur 3. Protokol sementara untuk Penghentian Pengobatan Klozapin



f) Melanjutkan Klozapin dan Augmentasi dengan Obat Lain

Untuk individu yang tidak merespon klozapin saja, dasar bukti untuk pengobatan lain masih terbatas, meskipun sejumlah pilihan telah dicoba. Augmentasi klozapin dengan obat lain tidak menunjukkan manfaat yang signifikan dalam uji coba samar ganda, meskipun beberapa manfaat dicatat dalam uji coba label terbuka dan meta-analisis. Studi-studi tersebut menggunakan augmentasi dengan obat antipsikotik lain (generasi pertama dan kedua), antikonvulsan, dan obat lain. Jika dilakukan terapi augmentasi, penting untuk mempertimbangkan potensi efek aditif obat pada efek samping dan potensi interaksi antar obat. Tinjauan berkala terhadap regimen pengobatan pasien penting untuk mengidentifikasi dan mengurangi atau menghentikan pengobatan yang tidak efektif, tidak lagi diperlukan, atau yang berkontribusi terhadap beban efek samping yang berlebihan. Seperti dijelaskan sebelumnya, penggunaan ukuran kuantitatif secara longitudinal dapat membantu dalam pengambilan keputusan.

- g) Augmentasi Klozapin atau Obat Antipsikotik Lain dengan Terapi Kejut Listrik

Terapi kejut listrik (ECT) terbukti lebih bermanfaat bila dikombinasikan dengan klozapin dibandingkan penggunaan klozapin saja. Pasien yang menerima klozapin dan ECT lebih sering mengalami sakit kepala dan gangguan memori dibandingkan mereka yang hanya mendapat klozapin; namun, kelompok ini menunjukkan perbaikan gejala dan tingkat remisi yang jauh lebih besar pada akhir pengobatan. Untuk alasan ini, ECT dapat dipertimbangkan untuk skizofrenia resisten klozapin, terutama pada pasien yang juga memiliki katatonia atau risiko bunuh diri yang signifikan atau yang memerlukan respons cepat karena keparahan kondisi psikiatri atau medis mereka. Untuk individu yang menunjukkan respons terhadap ECT, pemberian ECT rumatan harus dipertimbangkan sebagai tambahan klozapin.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ECT bermanfaat bila dikombinasikan dengan obat antipsikotik selain. Khusus pada pasien yang juga mengalami katatonia atau risiko bunuh diri yang signifikan atau yang memerlukan respons cepat karena tingkat keparahan kondisi psikiatri atau medis mereka, ECT dapat dipertimbangkan. Untuk individu yang menunjukkan respons terhadap ECT, pengobatan pemeliharaan dengan ECT dapat dipertimbangkan.

Pernyataan 8	Derajat Rekomendasi
Skizofrenia yang resisten pengobatan diberikan klozapin	A

- h) Pemberian Klozapin pada Skizofrenia dengan Risiko Bunuh Diri

Penilaian risiko bunuh diri merupakan bagian penting dari asesmen awal, dan penilaian ulang aktif harus dilakukan untuk mereka yang berisiko atau mereka yang merespon

pertanyaan skrining berkala, gejala depresi, dan berpikir untuk bunuh diri. Penilaian meliputi:

- (1) gagasan bunuh diri saat ini, rencana bunuh diri, dan niat bunuh diri, termasuk pemikiran aktif atau pasif bunuh diri atau kematian.
- (2) waham dan halusinasi dengan konten yang terkait dengan bunuh diri atau dengan risiko melukai diri sendiri.
- (3) keputusasaan.
- (4) impulsivitas
- (5) akses ke metode bunuh diri, termasuk senjata api.
- (6) alasan untuk hidup (misal rasa tanggung jawab terhadap keluarga, anak-anak, atau orang lain; kepercayaan agama).

Pemberian klozapin bisa efektif dalam mengurangi perilaku bunuh diri jika risiko tetap besar meskipun telah ada pengobatan lain. Selain itu, klozapin dapat efektif menurunkan risiko percobaan bunuh diri dan bunuh diri pada penderita skizofrenia, meskipun kriteria resistensi pengobatan belum terpenuhi. Ada beberapa faktor risiko perilaku bunuh diri pada individu dengan skizofrenia. Faktor risiko demografis dan riwayat bunuh diri bersifat statis, sementara faktor risiko lain berpotensi dapat dimodifikasi dan dapat berfungsi sebagai target intervensi dalam menyusun rencana pengobatan. Seperti dalam situasi lain di mana pasien tampaknya tidak berespon sepenuhnya terhadap pengobatan, perhatian terhadap isu kepatuhan minum obat sangat penting. Untuk rincian memulai dan memantau pengobatan klozapin, lihat Pernyataan 8 subbagian "Inisiasi Pengobatan dengan Klozapin," "Penggunaan Kadar Klozapin selama Pengobatan dengan Klozapin," dan "Pemantauan Efek Samping selama Pengobatan dengan Klozapin".

Pernyataan 9	Derajat Rekomendasi
Skizofrenia dengan risiko bunuh diri diberikan klozapin	A

- i) Pemberian Klozapin pada Skizofrenia dengan Perilaku Agresif

Pemberian klozapin dapat efektif mengurangi perilaku agresif jika risiko tetap tinggi meskipun sudah diberikan pengobatan lain. Dalam kondisi ketika pasien tampak tidak sepenuhnya merespons, perhatian terhadap kepatuhan pengobatan sangat penting. Ada beberapa faktor risiko perilaku agresif pada individu dengan skizofrenia. Meski faktor risiko demografis dan historis bersifat statis, sejumlah faktor risiko lain berpotensi dapat dimodifikasi dan berfungsi sebagai target intervensi dalam menyusun rencana pengobatan. Untuk rincian cara memulai dan memantau pengobatan klozapin, lihat Pernyataan 8, sub-bagian "Inisiasi Pengobatan dengan Klozapin," "Penggunaan Kadar Klozapin selama Pengobatan dengan Klozapin".

Pernyataan 10	Derajat Rekomendasi
Skizofrenia dengan risiko perilaku agresif tetap tinggi meski telah diberikan perawatan lainnya, diberikan klozapin	A

- 9) Obat Anti Psikotik Injeksi Jangka Panjang

Sediaan antipsikotik jangka panjang atau *Long-Acting Injection* (LAI) dapat memberikan sejumlah keuntungan bagi pasien, keluarga, dan dokter, namun masih kurang luas digunakan.

Dengan obat antipsikotik LAI, ada kepastian yang lebih besar bahwa pasien akan mendapatkan pengobatan secara terus menerus tidak berhenti karena hanya sedikit kesempatan untuk melewatkhan dosis obat dan akan segera menyadari kunjungan atau suntikan yang terlewat, menghasilkan waktu yang lebih besar untuk intervensi sebelum gejala kambuh kembali. Peningkatan kepatuhan pada penggunaan antipsikotik LAI

memberikan berbagai keuntungan seperti menurunkan risiko kematian, mengurangi risiko rawat inap, dan menurunkan angka penghentian pengobatan, termasuk akibat ketidakefektifan. Manfaat lain bagi pasien mencakup kontrol gejala yang dirasakan lebih baik, kenyamanan karena frekuensi minum obat berkurang, serta berkurangnya konflik dengan keluarga atau orang lain yang mendukung akibat diingatkan minum obat yang terus-menerus. Meskipun beberapa pasien tidak ingin mengalami ketidaknyamanan dengan obat yang disuntikkan namun bukan penghalang utama bagi kebanyakan pasien. Selain itu, ketidaknyamanan seringkali dapat diminimalkan dengan menggunakan LAI generasi kedua dibandingkan generasi pertama yang memiliki sediaan injeksi *oil-based vesicles* atau dengan menggunakan LAI yang memiliki volume injeksi kecil atau frekuensi pemberian yang lebih sedikit.

Sesuai prinsip perawatan berpusat pada pasien, edukasi tentang obat antipsikotik LAI sebaiknya diberikan saat membahas pengobatan antipsikotik lainnya. Banyak pasien akan menerima, bahkan mungkin lebih memilih LAI, jika mendapat informasi lengkap tentang kelebihan dan kekurangan LAI dalam konteks pengambilan keputusan bersama. Preferensi terhadap LAI cenderung lebih tinggi pada individu yang memiliki pengalaman sebelumnya dengan sediaan ini.

Diskusi tentang obat antipsikotik LAI sering terjadi dengan pasien yang mengalami masalah kepatuhan dengan pengobatan oral. Namun, diskusi semacam itu juga dapat terjadi di saat-saat lain. Misalnya, jika seseorang tidak merespon pengobatan dengan obat antipsikotik oral, percobaan LAI mungkin diperlukan karena bisa terjadi kontinuitas terapi obat oral terputus dan tidak terdeteksi. Sediaan antipsikotik LAI juga dapat dipertimbangkan ketika pasien transisi rawat (misalnya, pasca rawat inap, atau keluar dari fasilitas koreksional), ketika kepatuhan di masa depan tidak bisa dipastikan, dan risiko penurunan kepatuhan meningkat. Meskipun obat antipsikotik LAI biasanya digunakan pada individu dengan skizofrenia multi episode, beberapa penelitian telah menggunakan sediaan antipsikotik LAI lebih awal dalam perjalanan penyakit, saat tingkat kepatuhan masih buruk.

Diskusi lebih awal tentang LAI juga dapat dipertimbangkan pada individu yang memiliki peningkatan risiko kepatuhan yang buruk karena kesadaran masih terbatas akan kebutuhan pengobatan atau penyalahgunaan zat yang terjadi bersamaan.

Jika diputuskan untuk memulai pengobatan dengan LAI, pemilihan obat mengikuti prinsip yang sama dengan obat oral, meliputi pertimbangan respons sebelumnya, tolerabilitas, aspek farmakologis, dan profil efek samping. Pasien mungkin memiliki preferensi dan nilai spesifik terkait frekuensi, jenis, dan lokasi injeksi (misalnya, deltoid atau gluteal intramuskular, atau perut subkutan). Karena sediaan obat oral dan LAI obat antipsikotik sebanding, uji coba antipsikotik oral yang sama biasanya dilakukan terlebih dahulu untuk memastikan kemanjuran dan tolerabilitas. Pasien akan mengalami efek samping pengobatan untuk jangka waktu yang lebih lama setelah penghentian obat dengan LAI dibandingkan dengan obat oral karena perbedaan farmakokinetik dalam sediaan LAI, tetapi hal ini biasanya tidak menjadi masalah jika formulasi oral telah ditoleransi dengan baik. Namun demikian, kehati-hatian diperlukan pada pasien yang pernah mengalami SNM sebelumnya.

Konversi dari dosis obat oral ke dosis antipsikotik LAI yang sesuai tergantung pada obat spesifik; pelabelan produk tiap obat menjelaskan perkiraan rasio konversi dan apakah periode pengobatan oral dan LAI secara bersamaan diperlukan. Jika pasien menggunakan obat oral yang tidak memiliki sediaan LAI yang sesuai, perubahan obat antipsikotik mungkin diperlukan jika formulasi LAI diindikasikan secara klinis atau disukai.

Saat memberikan suntikan antipsikotik LAI, penting untuk mengikuti rekomendasi untuk praktik injeksi yang aman dan tindakan pencegahan pengendalian serta instruksi dari pelabelan produk. Pelabelan produk juga berisi informasi penting tentang penyimpanan dan rekonstitusi formulasi antipsikotik LAI serta informasi tentang cara menangani dosis obat yang terlewat atau terlambat.

Ada beberapa hambatan terkait penggunaan sediaan LAI obat antipsikotik. Untuk pasien, mungkin ada hambatan logistik (misalnya, akses transportasi, harus menitip anak, bentrok

jadwal sekolah atau kerja) yang bergantung pada frekuensi janji temu yang diperlukan untuk menerima obat antipsikotik LAI. Hambatan logistik lain untuk pasien mungkin berhubungan dengan faktor-faktor seperti biaya atau otorisasi asuransi kesehatan untuk agen antipsikotik LAI. Untuk dokter, kurangnya pengetahuan dan pengalaman yang terbatas dalam menggunakan obat antipsikotik LAI berkontribusi terhadap penggunaan yang kurang. Keterampilan dan pengalaman dalam memberikan suntikan mungkin kurang, dan staf perawat mungkin tidak tersedia untuk memberikan suntikan.

Hambatan tambahan lainnya terkait dengan keputusan untuk menyarankan obat antipsikotik LAI. Dokter sering tidak mempertimbangkan obat antipsikotik LAI sebagai pilihan pengobatan bahkan ketika penggunaan tersebut sesuai. Selanjutnya, dokter mungkin over-estimasi kepatuhan pasien dengan obat oral ketika mempertimbangkan manfaat relatif dari LAI atau under-estimasi penerimaan LAI pada pasien. Di tingkat organisasi, mungkin ada kekurangan sumber daya, ruang, atau personel terlatih untuk memberikan suntikan. Dengan demikian, alur kerja mungkin perlu disesuaikan, bangun kemitraan dengan dokter dengan kompetensi pelayanan primer untuk pemberian injeksi atau upaya bersama lainnya untuk mengatasi hambatan logistik dan klinis bagi pasien menggunakan antipsikotik LAI.

Pernyataan 11	Derajat Rekomendasi
Skizofrenia dengan kepatuhan pengobatan yang buruk atau tidak pasti diberikan pengobatan antipsikotik injeksi jangka panjang atau pasien skizofrenia dengan preferensi menggunakan LAI	A

10) Pemberian Antikolinergik untuk Dystonia Akut

Dystonia akut yang diinduksi obat didefinisikan dalam DSM-5 sebagai [a] kontraksi otot yang abnormal dan berkepanjangan di mata (krisis okulogirik), kepala, leher (torticollis atau retrocollis), anggota badan, atau batang tubuh yang berkembang dalam beberapa hari setelah memulai atau menaikkan dosis obat (seperti neuroleptik) atau setelah mengurangi dosis obat yang digunakan untuk mengobati gejala ekstrapiramidal.

Spasme distonik otot aksial sepanjang medula spinalis dapat menyebabkan opisthotonus, di mana kepala, leher, dan tulang belakang mengalami hiperekstensi dalam posisi melengkung. Distonia akut juga dapat muncul sebagai spasme laring yang mengancam jiwa, yang mengakibatkan ketidakmampuan untuk bernapas, namun ini jarang ditemukan. Distonia akut onsetnya tiba-tiba dan menyakitkan dan dapat menyebabkan pasien sangat tidak nyaman. Karena penampilan distonia akut yang dramatis, profesional kesehatan yang tidak terbiasa dengan kondisi ini mungkin salah mengaitkan reaksi ini dengan tanda katatonik atau perilaku yang tidak biasa dari pasien, dan krisis okulogirik terkadang dapat disalahartikan sebagai indikasi aktivitas kejang. Sekitar 10% pasien yang menggunakan FGA dapat mengalami episode distonia akut, sedangkan pada obat antipsikotik generasi kedua, angkanya kurang dari 2%. Faktor tambahan yang meningkatkan risiko distonia akut dengan obat antipsikotik termasuk usia muda, jenis kelamin laki-laki, etnis, penggunaan kokain baru-baru ini, dosis obat yang tinggi, dan rute pemberian obat intramuscular.

Ada sejumlah studi klinis obat antikolinergik pada distonia akut yang terkait terapi antipsikotik. Namun demikian, sejumlah besar pengalaman klinis menunjukkan bahwa distonia akut dapat diatasi dengan pemberian difenhidramin, antagonis reseptor histamin dengan sifat antikolinergik. Biasanya diberikan secara intramuskular untuk mengobati distonia akut, tetapi juga dapat diberikan secara intravena dalam situasi darurat, seperti distonia akut yang berhubungan dengan laringospasme. Sebagai alternatif, benztropin juga dapat diberikan secara intramuskular. Setelah distonia akut teratasi, mungkin perlu melanjutkan pengobatan antikolinergik oral untuk mencegah kekambuhan, setidaknya sampai perubahan lain dalam pengobatan terjadi seperti mengurangi dosis obat atau mengubah ke obat antipsikotik yang cenderung tidak terkait dengan distonia akut. Biasanya, obat seperti benztropin atau triheksifenidil digunakan untuk tujuan ini karena waktu paruh difenhidramin oral yang lebih pendek dan kebutuhan akan dosis yang lebih sering.

Terlepas dari obat antikolinergik yang dipilih, penting untuk menggunakan dosis terendah yang mampu mengatasi distonia akut dan melanjutkan pengobatan antikolinergik dalam waktu tersingkat yang diperlukan untuk mencegah distonia berulang. Setelah beberapa minggu hingga bulan, obat antikolinergik dapat dikurangi atau dihentikan tanpa terulangnya distonia atau memburuknya gejala neurologis yang diinduksi antipsikotik. Obat-obatan dengan efek antikolinergik dapat mengakibatkan ragam masalah pada pasien, seperti gangguan kualitas hidup, gangguan kognisi, dan komplikasi kesehatan yang signifikan. Mulut kering karena efek antikolinergik dikaitkan dengan peningkatan risiko komplikasi gigi, dan minum cairan berkalsori tinggi sebagai respons terhadap mulut kering dapat berkontribusi pada penambahan berat badan. Obat dengan efek antikolinergik juga dapat memicu glaukoma sudut tertutup akut, meski pasien glaukoma-dalam-pengobatan dapat mentoleransi obat ini dengan pemantauan yang cermat.

Efek samping perifer lainnya dari obat antikolinergik mencakup penglihatan kabur, sembelit, takikardia, retensi urin, dan efek pada termoregulasi (misalnya, hipertermia dalam cuaca panas) dan efek antikolinergik sentral dapat mencakup gangguan pembelajaran dan memori dan kognisi yang melambat. Individu yang lebih tua dapat sangat sensitif terhadap efek antikolinergik ini dan dapat muncul masalah seperti retensi urin, kebingungan, impaksi tinja, dan toksisitas antikolinergik (dengan delirium, mengantuk, dan halusinasi). Selain itu, penting untuk mempertimbangkan efek samping antikolinergik yang terkait dengan obat lain yang dikonsumsi pasien, seperti obat antipsikotik, beberapa obat antidepressan, obat urologi (misalnya, oksibutinin), dan antihistamin nonselektif (misalnya, hidroksizin, difenhidramin).

Pernyataan 12	Derajat Rekomendasi
Skizofrenia yang mengalami distonia akut terkait anti psikotik, diberikan anti kolinergik	A

- 11) Tata Laksana Pasien Skizofrenia dengan Parkinsonisme
- Parkinsonisme yang diinduksi obat, pada DSM-5 disebut parkinsonisme yang diinduksi neuroleptik dan parkinsonisme yang diinduksi obat lainnya didefinisikan sebagai [p]arkinsonian tremor, kekakuan otot, akinesia (yaitu, kehilangan gerakan atau kesulitan memulai gerakan), atau bradikinesia (yaitu, memperlambat gerakan) yang berkembang dalam beberapa minggu setelah memulai atau menaikkan dosis obat (misalnya, neuroleptik) atau setelah mengurangi dosis obat yang digunakan untuk mengobati gejala ekstrapiramidal.
- Gejala parkinsonisme yang diinduksi obat ini bergantung pada dosis dan umumnya teratasi dengan penghentian obat antipsikotik. Penting untuk dipahami bahwa parkinsonisme yang diinduksi obat dapat mempengaruhi fungsi emosional dan kognitif, kadang-kadang tanpa adanya gejala motorik yang terdeteksi. Akibatnya, sulit untuk membedakan antara gejala negatif skizofrenia atau depresi yang menyertai dengan parkinsonisme yang diinduksi obat. Selain itu, fitur emosional dan kognitif dari parkinsonisme yang diinduksi obat dapat menjadi tidak menyenangkan secara subyektif dan dapat berkontribusi pada kepatuhan pengobatan yang buruk.
- Sejumlah pendekatan dapat diambil ketika pasien mengalami parkinsonisme yang diinduksi obat. Pengurangan dosis obat antipsikotik, jika memungkinkan, sering membantu dalam mengatasi parkinsonisme. Mengubah obat antipsikotik menjadi obat yang memiliki risiko parkinsonisme lebih rendah dapat menjadi pilihan tepat untuk beberapa individu. Untuk individu yang sangat sensitif terhadap parkinsonisme yang diinduksi obat, klozapin dapat dipertimbangkan. Namun, sebelum mengurangi dosis obat atau mengganti obat antipsikotik lain, harus dipertimbangkan antara manfaat dari pengurangan parkinsonisme dibanding potensi peningkatan gejala psikotik. Pemantauan yang cermat untuk kekambuhan gejala selalu penting ketika membuat perubahan atau mengurangi dosis obat antipsikotik. Penggunaan ukuran kuantitatif dapat membantu menilai kondisi secara lebih objektif.

Pilihan lain adalah penggunaan obat antikolinergik untuk jangka pendek, sampai perubahan dosis atau perubahan obat dapat terjadi, atau jangka panjang, jika perubahan dosis atau perubahan obat tidak bisa dilakukan. Obat antikolinergik dimulai hanya setelah gejala parkinson terlihat. Namun beberapa individu, seperti yang memiliki riwayat parkinsonisme berat akibat pengobatan sebelumnya, mungkin berisiko lebih tinggi mengalami parkinsonisme. Dalam situasi ini, penggunaan obat antikolinergik sebagai profilaksis dapat dibenarkan.

Biasanya, obat seperti benzotropin atau triheksifidil digunakan untuk mengobati parkinsonisme yang diinduksi obat karena difenhidramin memiliki waktu paruh yang lebih pendek dan kemungkinan sedasi yang lebih besar. Namun, diphenhydramine oral atau intramuskular juga dapat digunakan secara akut. Rincian tambahan tentang obat-obatan ini diberikan pada Tabel 18. Perlu juga dicatat bahwa gejala parkinsonisme yang berbeda (misalnya, kekakuan, tremor, akinesia) mungkin memiliki respons yang berbeda terhadap obat antikolinergik, dan pendekatan pengobatan yang berbeda mungkin diperlukan untuk mengatasi masing-masing obat tersebut. Parkinsonisme juga harus dibedakan dari tardif diskinesia, yang dapat diperburuk dengan penggunaan obat antikolinergik.

Jika obat antikolinergik digunakan, penting menyesuaikan obat dengan dosis terendah yang mampu mengobati gejala parkinson. Selain itu, penting juga untuk menggunakan obat dalam waktu sesingkat mungkin. Setelah beberapa minggu hingga bulan, obat antikolinergik sudah dapat dikurangi atau dihentikan tanpa kambuhnya parkinsonisme atau perburukan gejala neurologis akibat antipsikotik lainnya. Obat-obatan dengan efek antikolinergik dapat mengakibatkan berbagai kesulitan bagi pasien, termasuk gangguan kualitas hidup, gangguan kognisi, dan komplikasi kesehatan yang signifikan. Mulut kering karena efek antikolinergik dikaitkan dengan peningkatan risiko komplikasi gigi dan minum cairan berklori tinggi sebagai respons terhadap mulut kering dapat berkontribusi pada penambahan berat badan. Obat dengan efek antikolinergik juga dapat memicu glaukoma sudut tertutup akut, meskipun pasien

dengan glaukoma dalam pengobatan tampaknya dapat mentoleransi obat ini dengan pemantauan yang cermat.

Efek samping perifer lainnya dari obat antikolinergik mencakup penglihatan kabur, sembelit, takikardia, retensi urin, dan efek pada termoregulasi (misalnya, hipertermia dalam cuaca panas) dan efek antikolinergik sentral dapat mencakup gangguan pembelajaran dan memori dan kognisi yang melambat. Individu yang lebih tua dapat sangat sensitif terhadap efek antikolinergik ini dan dapat mengembangkan masalah seperti retensi urin, kebingungan, impaksi tinja, dan toksisitas antikolinergik (dengan delirium, mengantuk, dan halusinasi). Selain itu, penting untuk mempertimbangkan efek samping antikolinergik yang terkait dengan obat lain yang dikonsumsi pasien, seperti obat antipsikotik, beberapa obat antidepresan, obat urologi (misal oxybutynin) antihistamin non-selektif (misal hidroksizin, difenhidramin).

Amantadin obat alternatif selain antikolinergik untuk mengatasi parkinsonisme yang diinduksi obat. Studi tentang amantadin memiliki sampel kecil, tetapi bukti yang ada dan pengalaman klinis menunjukkan bahwa amantadin mungkin memberikan manfaat yang setara atau sedikit lebih rendah dibandingkan agen antikolinergik dalam mengobati parkinsonisme akibat obat. Karena tidak memiliki sifat antikolinergik, amantadin cenderung menimbulkan lebih sedikit efek samping, seperti gangguan kognitif. Efek samping yang umum terjadi seperti mual, pusing, insomnia, gugup, gangguan konsentrasi, kelelahan, dan livedo reticularis. Halusinasi dan pikiran untuk bunuh diri juga telah dilaporkan, seperti halnya peningkatan frekuensi kejang pada individu dengan gangguan kejang yang sudah ada sebelumnya.

Tabel 25. Obat untuk pengobatan parkinsonisme  
yang diinduksi obat

Komponen	Amantadin	Benztropin mesilat	Difenhidramin	Triheksifidil hidroklorida
Penggunaan biasa	Parkinsonisme	Distonia akut, parkinsonisme	Distonia akut, parkinsonisme	Distonia akut, parkinsonisme
Mekanisme aksi	Antagonis reseptor NMDA	Antagonis muskarinik	Antagonis histamin H1	Antagonis muskarinik

<b>Komponen</b>	<b>Amantadin</b>	<b>Benztropin mesilat</b>	<b>Difenhidramin</b>	<b>Triheksifidil hidroklorida</b>
	tidak kompetitif (lemah)			
Formulasi yang tersedia (mg, kecuali dinyatakan lain)	-Tablet: 100 -Tablet, lepas diperpanjang: 129, 193, 258 -Kapsul: 100 -Kapsul, berisi cairan: 100 -Kapsul, rilis diperpanjang: 68,5, 137 -Sirup oral: 50/5 mL	-Tablet: 0,5, 1, 2 -Larutan, injeksi: 1/mL (2 mL)	-Kapsul: 25, 50 -Eliksir oral: 12,5/5 mL -Larutan oral: 12,5/5 mL, 6,25/1 mL -Tablet: 25, 50 -Solusi injeksi: 50/1 mL -Formulasi bermerek lain tersedia untuk meredakan alergi	Oral: 0,4/mL (473 mL) Tablet: 2, 5
Kisaran dosis tipikal (mg/hari)	-Tablet atau kapsul rilis segera: 100–300 -Tablet rilis diperpanjang: 129–322	-Tablet: 0,5–6,0 -Solusi, injeksi: 1–2	-Oral: 75–200 -Solusi, injeksi: 10–50	Oral: 5–15
Ketersediaan hayati	86%-94%	29%	40%-70%	100%
Waktu ke level puncak (jam)	Rilis segera: 2–4 Rilis diperpanjang: 7,5–12	Oral: 7 IM: menit	1–4	1.3
Ikatan protein	67%	95%	76%–85%	Tidak diketahui
Metabolisme	Terutama ginjal	hati	Hati	Tidak diketahui
Enzim metabolisme / transporter	Substrat pengangkut kation organik 2	Substrat CYP2D6 (kecil)	N-demetilasi hati secara ekstensif melalui CYP2D6; demetilasi kecil melalui CYP1A2, CYP2C9, dan CYP2C19; menghambat CYP2D6 (lemah)	Tidak ada yang diketahui
Metabolisme	Beberapa; aktivitas yang tidak diketahui	Tidak diketahui	Tidak aktif	Tidak diketahui
Waktu paruh eliminasi (jam)	16–17	7	4–8	4
Pengeluaran	Urine 85% tidak berubah; 0,6% tinja	Air seni	Urine (sebagai metabolit dan obat tidak berubah)	Urin dan empedu
Gangguan hati	Tidak ada penyesuaian dosis yang	Tidak ada penyesuaian dosis yang	Tidak ada penyesuaian dosis yang	Tidak ada penyesuaian dosis yang

<b>Komponen</b>	<b>Amantadin</b>	<b>Benztropin mesilat</b>	<b>Difenhidramin</b>	<b>Triheksifidil hidroklorida</b>
	dicatat dalam pelabelan	dicatat dalam pelabelan	yang dicatat dalam pelabelan	dicatat di label obat
Gangguan ginjal	Waktu paruh eliminasi meningkat dengan gangguan ginjal	Tidak ada penyesuaian dosis yang dicatat di label obat	Tidak ada penyesuaian dosis yang dicatat dalam pelabelan; namun, interval pemberian dosis mungkin perlu ditingkatkan atau dosis dikurangi pada individu yang lebih tua dan mereka yang memiliki gangguan ginjal	Tidak ada penyesuaian dosis yang dicatat dalam pelabelan
Komentar	Penghapusan yang dapat diabaikan dengan dialisis; jangan menghancurkan atau membagi produk rilis diperpanjang	Onset aksi dengan dosis IV sebanding dengan IM	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Total dosis harian biasanya dibagi menjadi 3-4 dosis per hari.</li> <li>-Dosis harian maksimum 300 mg untuk oral dan 400 mg untuk IM/IV, dengan dosis maksimum 100 mg untuk IV/IM</li> <li>- Dosis IV dengan kecepatan 25 mg/menit; Dosis IM dengan injeksi IM dalam karena injeksi subkutan atau intradermal dapat menyebabkan nekrosis lokal</li> </ul>	

<sup>a</sup>Tabel ini mencakup informasi yang dikumpulkan dari berbagai sumber. Informasi rinci tentang masalah seperti regimen dosis, penyesuaian dosis, prosedur pemberian obat, tindakan pencegahan penanganan, dan penyimpanan dapat ditemukan di label produk. Disarankan agar pembaca merujuk pada informasi pelabelan produk untuk informasi resmi mengenai obat-obatan ini.

Singkatan.CYP = sitokrom P450; NMDA=N-metil-D-asparta

<b>Pernyataan 13</b>	<b>Derajat</b>
----------------------	----------------

Rekomendasi
Skizofrenia dengan parkinsonisme terkait obat anti psikotik dilakukan penurunan dosis obat antipsikotik, beralih ke obat antipsikotik lainnya atau pemberian antikolinergik

12) Tata Laksana untuk Akathisia

Akathisia akut yang diinduksi obat didefinisikan dalam DSM-5 sebagai keluhan subjektif gelisah, sering disertai dengan gerakan berlebihan yang diamati (misalnya, gerakan kaki gelisah, goyang dari kaki ke kaki, mondar-mandir, ketidakmampuan untuk duduk atau berdiri diam), berkembang dalam beberapa minggu setelah memulai atau menaikkan dosis obat (seperti neuroleptik) atau setelah mengurangi dosis obat yang digunakan untuk mengobati gejala ekstrapiramidal.

Akathisia terkadang sulit dibedakan dari agitasi psikomotor yang terkait psikosis, yang mengarah ke peningkatan dosis obat antipsikotik yang mengarah pada peningkatan lebih lanjut pada akathisia. Bahkan dalam bentuk ringan di mana pasien mampu mengendalikan sebagian besar gerakan, akathisia seringkali sangat mengganggu pasien dan sering menjadi penyebab ketidakpatuhan pengobatan antipsikotik. Jika dibiarkan berlanjut, akathisia dapat berkontribusi pada perasaan disforia dan, dalam beberapa kasus, perilaku bunuh diri. Tingkat akathisia yang dilaporkan bervariasi dari 10-15% hingga sepertiga pasien yang diobati dengan obat antipsikotik, bahkan ketika menggunakan obat antipsikotik generasi kedua.

Sejumlah pendekatan dapat diambil ketika pasien mengalami akathisia yang diinduksi antipsikotik. Pengurangan dosis obat antipsikotik, jika memungkinkan, sering membantu dalam mengurangi akathisia. Pada beberapa individu, mungkin tepat untuk mengubah obat antipsikotik menjadi obat dengan kemungkinan akathisia yang lebih rendah. Namun, sebelum mengurangi dosis obat atau mengganti ke obat antipsikotik lain, harus dipertimbangkan antara kemanfaatan penurunan akathisia terhadap potensi peningkatan gejala psikotik. Pemantauan ketat terhadap kekambuhan gejala sangat penting

saat mengubah atau menurunkan dosis obat antipsikotik, dan penggunaan ukuran kuantitatif dapat membantu proses ini. Obat benzodiazepin, termasuk lorazepam dan klonazepam, juga dapat membantu dalam pengobatan akathisia. Di antara efek samping lainnya, mengantuk dan kesulitan kognitif dapat dikaitkan dengan penggunaan benzodiazepin. Selain itu, masalah koordinasi akibat benzodiazepin dapat meningkatkan risiko jatuh, terutama pada individu yang lebih tua. Meskipun benzodiazepin jauh lebih aman dibandingkan obat penenang pada individu yang lebih tua namun depresi pernapasan dapat terjadi pada penggunaan benzodiazepin dosis tinggi, terutama dikombinasikan dengan alkohol, obat penenang lainnya, atau opioid. Perhatian penting dalam meresepkan benzodiazepin untuk individu dengan sleep apnea. Individu yang diobati dengan benzodiazepin juga dapat meminumnya dalam jumlah yang lebih tinggi atau lebih sering dari yang dimaksudkan. Pada beberapa pasien, gangguan penyalahgunaan obat penenang, hipnotis, atau ansiolitik dapat terjadi, terutama pada individu dengan diagnosis gangguan penyalahgunaan alkohol di masa lalu atau saat ini atau gangguan penyalahgunaan zat lain.

Pilihan lain untuk pengobatan akathisia adalah agen penghambat -adrenergik propranolol, biasanya diberikan dalam dosis terbagi, dengan total dosis harian 30-120 mg. Saat menggunakan propranolol, penting untuk memantau tekanan darah dengan peningkatan dosis dan mengenali bahwa mengkonsumsi propranolol dengan makanan kaya protein dapat meningkatkan bioavailabilitas hingga 50%. Selain itu, propranolol dimetabolisme oleh enzim CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19, dan CYP3A4, sehingga berpotensi menimbulkan interaksi antar obat. Beberapa literatur juga menunjukkan bahwa mirtazapine dapat mengurangi akathisia pada beberapa pasien. Akathisia cenderung tidak merespon agen antikolinergik.

<b>Pernyataan 14</b>	<b>Derajat Rekomendasi</b>
Skizofrenia dengan akatisia terkait obat anti psikotik dilakukan penurunan dosis obat antipsikotik, beralih ke	A

Pernyataan 14	Derajat Rekomendasi
obat antipsikotik lainnya, menambahkan benzodiazepin atau menambahkan agen penghambat beta-adrenergik.	

13) Tata Laksana Tardif Diskinesia

Sindrom tardif adalah gangguan gerakan involunter abnormal persisten yang disebabkan oleh paparan obat antipsikotik secara terus-menerus, yang paling umum adalah tardif diskinesia, distonia, dan akathisia. Tardif muncul pada tahap lanjut pengobatan dibandingkan distonia akut, akathisia, atau parkinsonisme akibat obat, dan dapat bertahan bahkan memburuk meskipun dosis antipsikotik dikurangi atau dihentikan. Tardif muncul pada tahap lanjut pengobatan dibandingkan distonia akut, akathisia, atau parkinsonisme akibat obat, dan dapat bertahan bahkan memburuk meskipun dosis antipsikotik dikurangi atau dihentikan. Biasanya, tardif diskinesia muncul sebagai “gerakan athetoid atau choreiform yang tidak disengaja (berlangsung setidaknya beberapa minggu) umumnya pada lidah, wajah, rahang bawah, dan ekstremitas (tetapi kadang-kadang melibatkan diafragma faring, atau otot batang)” sedangkan distonia dan akathisia tardif menyerupai fenomenologi distonia dan akatisia fase akut.

Diskinesia tardif dilaporkan setelah terpapar salah satu obat antipsikotik yang tersedia. Ini terjadi pada tingkat sekitar 4-8% per tahun pada pasien dewasa yang diobati dengan obat antipsikotik generasi pertama, risiko yang tampaknya setidaknya tiga kali jika dibandingkan obat antipsikotik generasi kedua. Berbagai faktor dikaitkan dengan kerentanan yang lebih besar terhadap diskinesia tardif, termasuk usia lebih dari 55 tahun; jenis kelamin perempuan; ras/etnis kulit putih atau Afrika; adanya gangguan mood, disabilitas intelektual, atau cedera sistem saraf pusat; dan akathisia masa lalu atau saat ini, parkinsonisme yang signifikan secara klinis, atau reaksi distonik akut.

Evaluasi sindrom tardif penting dalam mengidentifikasinya, meminimalkan perburukan, dan memulai pengobatan yang

diindikasikan secara klinis. Namun, evaluasi risiko diskinesia tardif diperumit oleh fakta bahwa gerakan diskinetik dapat diamati dengan pengurangan dosis obat antipsikotik, yang disebut *withdrawal-emergent dyskinesia*. Fluktuasi gejala juga sering terjadi dan dapat dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti stresor psikososial. Selanjutnya, diskinesia spontan, yang secara klinis tidak dapat dibedakan dari Diskinesia tardif, terdapat pada pasien usia lanjut sebelum pemberian obat antipsikotik dan hingga 20% pasien yang tidak pernah diobati dengan skizofrenia kronis.

Penilaian pasien secara teratur untuk sindrom tardif melalui pemeriksaan klinis atau melalui penggunaan alat evaluasi terstruktur dapat membantu dalam mengidentifikasi sindrom tardif, memperjelas kemungkinan etiologinya, memantau perjalanan longitudinalnya, dan menentukan efek dari perubahan pengobatan atau perawatan untuk diskinesia tardif. AIMS dan DISCUS adalah contoh alat tersebut. Saat menggunakan skala seperti AIMS atau DISCUS, perlu dicatat bahwa tidak ada ambang skor spesifik yang menunjukkan perlunya intervensi, meskipun rentang skor dicatat sesuai dengan gejala ringan, sedang, dan berat. Sebagai tambahan, skor total yang sama dapat dikaitkan dengan manifestasi klinis yang berbeda secara signifikan dan dampak yang bervariasi pada pasien. Pasien, anggota keluarga, dan orang lain yang mendukung pengobatan mungkin dapat memberikan informasi tentang permulaan gerakan; perjalanan longitudinal mereka dalam kaitannya dengan pengobatan atau pencetus lainnya; dan dampaknya terhadap fungsi, status kesehatan (termasuk masalah pergigian), dan kualitas hidup.

Meskipun sebagian besar pasien yang mengalami diskinesia tardif memiliki gejala ringan, sebagian kecil dengan derajat sedang atau berat. Dalam keadaan seperti itu, penilaian untuk faktor kontributor lain untuk gangguan gerakan juga diperlukan. Selain pemeriksaan neurologis dan riwayat lengkap gejala motorik dan pengobatan masa lalu dan saat ini, riwayat dan tes laboratorium mencakup tes fungsi hati, tes fungsi tiroid, kalsium serum, hitung darah lengkap, dan antibodi antifosfolipid.

Tergantung pada hasil anamnesis dan evaluasi, pemeriksaan tambahan dapat diindikasikan (misalnya, seruloplasmin untuk penyakit Wilson; MRI otak untuk perubahan ganglia basal dengan penyakit Huntington, stroke atau luka lainnya; pungsi lumbal untuk ensefalitis reseptor anti-NMDA). Jika gerakan diskinesia dimulai atau meningkat dalam konteks pengurangan dosis antipsikotik, penting untuk menilai perjalanan gejala longitudinal hingga beberapa bulan karena pengurangan spontan atau resolusi diskinesia dapat terjadi.

Jika tidak ada identifikasi etiologi yang berkontribusi dan diskinesia tardif sedang hingga berat atau melumpuhkan tetap ada, direkomendasikan pengobatan dengan inhibitor reversibel dari VMAT2. Pengobatan dengan inhibitor VMAT2 juga dipertimbangkan untuk pasien dengan diskinesia tardif ringan berdasarkan faktor-faktor seperti preferensi pasien, gangguan terkait, atau efek pada fungsi psikososial. Tabel 14 menunjukkan karakteristik inhibitor VMAT2 yang ada.

Tabel 26. Inhibitor Reversibel dari Transporter Monoamina Vesikular Manusia Tipe 2a

Komponen	Deutetabenazine	Tetrabenazin	Valbenazine
Formulasi yang tersedia (mg)	Tablet: 6, 9, 12	Tablet: 12,5, 25	Kapsul: 40, 80
Kisaran dosis tipikal (mg/hari)	12–48	25–75	40–80
Ketersediaan hayati	80%	75%	49%
Waktu ke level puncak (jam)	3-4	1-2	0,5-1
Ikatan protein	60%–68% ( $\alpha$ -HTBZ) 59%–63% ( $\beta$ -HTBZ)	82%–85% 60%–68% ( $\alpha$ -HTBZ) 59%–63% ( $\beta$ -HTBZ)	>99% 64% -HTBZ
Metabolisme	Hati	Hati	hati
Enzim metabolisme / transporter	Substrat utama CYP2D6, substrat minor CYP1A2 dan CYP3A4	Substrat utama CYP2D6	Substrat utama CYP3A4, substrat minor CYP2D6
Metabolisme	Deuterated -HTBZ dan -HTBZ: aktif	-HTBZ, -HTBZ, dan dealkilasi HTBZ: aktif	-HTBZ: aktif
Waktu paruh eliminasi (jam)	Deuterated -HTBZ dan -HTBZ: 9–10	-HTBZ: 4–8 -HTBZ: 2–4	15–22
Pengeluaran	Urine: ~75%–85% berubah Kotoran: ~8%–11%	Urine: ~75% berubah Feses: ~7%–16%	Urin: 60% Kotoran: 30%

<b>Komponen</b>	<b>Deutetabenazine</b>	<b>Tetrabenazin</b>	<b>Valbenazine</b>
Gangguan hati	Kontraindikasi	Kontraindikasi	Dosis maksimum 40 mg setiap hari dengan gangguan sedang hingga berat (skor Child Pugh 7-15)
Gangguan ginjal	tidak ada informasi tersedia	tidak ada informasi tersedia	Penggunaan tidak dianjurkan pada gangguan ginjal berat ( $\text{CrCl} < 30 \text{ mL/menit}$ )
Efek samping yang umum	Sedasi	Sedasi, depresi, efek ekstrapiramidal, insomnia, akatisia, kecemasan, mual, jatuh	Sedasi
Pengaruh makanan pada bioavailabilitas	Makanan mempengaruhi konsentrasi maksimal. Kelola dengan makanan. Telan tablet utuh dan jangan dikunyah, dihancurkan, atau dihancurkan.	Tidak terpengaruh oleh makanan	Dapat dikonsumsi dengan atau tanpa makanan. Makanan tinggi lemak menurunkan Cmax dan AUC untuk valbenazine, tetapi nilai untuk metabolit aktif ( $\alpha$ -HTBZ) tidak berubah.
Komentar	<p>-Berikan dalam dosis terbagi; meningkat dari dosis awal 12mg/hari sebesar 6mg/minggu menjadi dosis maksimum 48 mg/hari. Dosis ulangan untuk penghentian pengobatan lebih dari 1 minggu.</p> <p>-Ikuti pelabelan produk jika beralih dari tetrabenazine ke deutetabenazine. Jangan melebihi total dosis harian 36 mg/hari (18 mg/dosis) pada metabolisme CYP2D6 yang buruk atau pasien yang menggunakan inhibitor CYP2D6 yang kuat.</p> <p>-Kaji EKG sebelum dan sesudah meningkatkan</p>	<p>-Berikan dalam dosis terbagi; meningkat dari dosis awal 25-50 mg/hari sebesar 12,5 mg/minggu hingga maksimum 150-200 mg/hari. Dosis ulangan untuk penghentian pengobatan lebih dari 5 hari.</p> <p>-Tes status metabolisme CYP2D6 sebelum pemberian dosis &gt;50 mg/hari.</p> <p>-Jangan melebihi 50 mg/hari pada metabolisme yang buruk atau pada pasien yang diobati dengan inhibitor kuat CYP2D6.</p> <p>-Hindari penggunaan pada pasien dengan</p>	<p>-Mulai pada 40 mg/hari dan tingkatkan menjadi 80 mg/hari setelah 1 minggu. Kelanjutan 40 mg/hari dapat dipertimbangkan untuk beberapa pasien.</p> <p>-Penggunaan tidak dianjurkan dengan penginduksi CYP3A4 yang kuat. Dosis yang dikurangi dianjurkan dengan penggunaan bersama inhibitor CYP3A4 atau CYP2D6 yang kuat</p>

<b>Komponen</b>	<b>Deutetabenazine</b>	<b>Tetrabenazin</b>	<b>Valbenazine</b>
	<p>dosis harian di atas 24 mg pada pasien dengan risiko perpanjangan QTc.</p> <p>-Hindari penggunaan pada pasien dengan sindrom QT panjang bawaan, dengan aritmia yang terkait dengan interval QT yang berkepanjangan, atau dengan risiko lain untuk perpanjangan QT (misalnya, obat yang diketahui memperpanjang interval QTc, penurunan metabolisme melalui CYP2D6).</p>	<p>sindrom QT panjang bawaan, dengan aritmia yang terkait dengan interval QT yang berkepanjangan, atau dengan risiko lain untuk perpanjangan QT (misalnya, obat yang diketahui memperpanjang interval QTc, penurunan metabolisme melalui CYP2D6).</p>	<p>atau pada metabolisme CYP2D6 yang buruk.</p> <p>-Hindari penggunaan pada pasien dengan sindrom QT panjang bawaan, dengan aritmia yang terkait dengan interval QT yang berkepanjangan, atau dengan risiko lain untuk perpanjangan QT (misalnya, obat yang diketahui memperpanjang interval QTc, penurunan metabolisme melalui CYP2D6 atau CYP3A4).</p>

- a. Tabel ini mencakup informasi yang dikumpulkan dari berbagai sumber. Informasi rinci tentang masalah seperti rejimen dosis, penyesuaian dosis, prosedur pemberian obat, tindakan pencegahan penanganan, dan penyimpanan dapat ditemukan di label produk. Disarankan agar pembaca merujuk pada informasi pelabelan produk untuk memperoleh informasi resmi mengenai obat-obatan tersebut.
- b. Nama dagang AS yang paling umum disertakan untuk referensi saja. Pada saat publikasi, beberapa dari produk ini mungkin hanya diproduksi sebagai produk generik.
- c. Semua inhibitor VMAT2 dikontraindikasikan dalam waktu 2 minggu dari inhibitor monoamine oksidase, dalam waktu 20 hari setelah reserpin, atau pada pasien dengan ide bunuh diri aktif atau depresi yang tidak diobati. Tetrabenazine dan deutetabenazine membawa peringatan kotak terkait dengan depresi dan ide bunuh diri pada pasien dengan penyakit Huntington.

AUC=luas di bawah kurva; C max = konsentrasi plasma maksimum; CrCl=klirens kreatinin; CYP = sitokrom P450; EKG=elektrokardiogram; HTBZ = dihidrotetabenazin.

Secara umum, deutetrabenazine atau valbenazine lebih disukai dibandingkan tetrabenazine karena didukung oleh lebih banyak bukti ilmiah. Selain itu, tetrabenazine memiliki waktu paruh yang lebih pendek dan risiko depresi yang lebih tinggi saat digunakan untuk mengobati pasien dengan penyakit Huntington. Faktor lain yang dapat mempengaruhi pilihan inhibitor VMAT2 berhubungan dengan fungsi hati atau ginjal; tetrabenazine dan deutetrabenazine merupakan kontraindikasi pada individu dengan gangguan hati, sedangkan valbenazine tidak dianjurkan untuk digunakan pada individu dengan gangguan ginjal berat. Metabolisme obat-obatan ini juga agak berbeda. Meskipun semua obat ini adalah substrat untuk CYP2D6 dan CYP3A4, tetrabenazine dan deutetrabenazine adalah substrat utama untuk CYP2D6, sedangkan valbenazine adalah substrat utama untuk CYP3A4. Akibatnya, status metabolisme CYP2D6 pasien 116 APA atau penggunaan obat bersamaan yang mempengaruhi enzim metabolismik ini dapat mempengaruhi pilihan inhibitor VMAT2. Dalam hal efek samping, obat-obatan ini umumnya ditoleransi dengan baik, dengan gejala sedasi yang paling umum. Pada studi awal tetrabenazine pada pasien dengan penyakit Huntington, tingkat depresi yang signifikan dicatat serta kekhawatiran tentang ide dan perilaku bunuh diri. Namun, dalam studi deutetrabenazine dan valbenazine pada pasien dengan diskinesia tardif, tidak ada peningkatan nyata dalam depresi atau ide bunuh diri baik dalam bagian acak dari uji klinis atau dalam periode perpanjangan label terbuka yang lebih lama. Namun demikian, depresi atau ide bunuh diri dapat terjadi selama pengobatan untuk diskinesia tardif.

Uji klinis kecil dan *rangkaian* kasus telah memeriksa pengobatan lain untuk diskinesia tardif. Dosis obat antipsikotik yang lebih rendah dapat dipertimbangkan, meskipun buktinya terbatas dan manfaatnya perlu dipertimbangkan terhadap risiko kambuhnya gejala. Penggunaan benzodiazepin juga menunjukkan beberapa

manfaat, tetapi harus dipertimbangkan dengan hati-hati karena efek samping seperti mengantuk, gangguan kognitif, masalah koordinasi, serta risiko penyalahgunaan dan ketergantungan obat penenang. Dalam dosis tinggi dan terutama dalam kombinasi dengan alkohol, obat penenang lainnya, atau opioid, depresi pernapasan dapat terjadi. Perubahan terapi antipsikotik ke obat dengan potensi lebih rendah (terutama klozapin) juga dapat dikaitkan dengan penurunan diskinesia tardif, terutama untuk individu dengan gejala sedang hingga berat. Sekali lagi, manfaat potensial dari penggantian obat perlu dipertimbangkan dengan cermat karena adanya risiko kekambuhan gejala.

Secara umum, pemberian dosis antipsikotik yang lebih tinggi dapat menekan gejala diskinesia tardif dalam jangka pendek, tetapi berisiko memperburuk kondisinya dalam jangka panjang. Dalam situasi yang mengancam jiwa (misalnya, pasien dengan gerakan konstan, tercekik, atau tersedak), penekanan cepat terhadap diskinesia mungkin diperlukan, dan penggunaan antipsikotik dapat menjadi pilihan yang tepat. Obat antikolinergik tidak memperbaiki dan bahkan dapat memperburuk tardif diskinesiaselain menghasilkan efek samping yang signifikan.

Untuk individu dengan sindrom tardif lainnya, pendekatan lain dapat membantu secara individual. Misalnya, tergantung pada kelompok otot yang *terpengaruh*, suntikan toksin botulinum telah digunakan untuk mengobati distonia tardif. Selain itu, distonia tardif merespons agen penghambat beta-adrenergik dan dalam kasus yang jarang terjadi distonia tardif parah yang tidak dapat diobati, stimulasi otak dalam dapat dipertimbangkan. Dosis tinggi agen antikolinergik juga telah digunakan untuk mengobati distonia tardif parah meskipun obat ini tidak berguna dalam mengobati diskinesia tardif. Reserpin, yang juga mengosongkan monoamina, tidak boleh digunakan untuk mengobati sindrom tardif karena memiliki tingkat depresi terkait dan ide bunuh diri yang tinggi serta menurunkan tekanan darah. Perawatan lain, seperti vitamin B6 atau vitamin E, cenderung tidak berbahaya tetapi tampaknya tidak manfaat dalam mengobati tardif.

Pernyataan 15	Derajat Rekomendasi
Skizofrenia dengan tardif diskinesia terkait obat anti psikotik derajat sedang atau berat atau menyebabkan disabilitas diberikan pengobatan inhibitor reversibel dari vesikular monoamine transporter 2 (VMAT2).	B

14) Gejala Negatif

Gejala negatif, seperti hilangnya motivasi dan pengurangan ekspresi emosional, merupakan salah satu gejala inti dari skizofrenia. Gejala negatif ini berhubungan dengan tingkat remisi yang rendah, fungsi *kehidupan nyata* yang buruk, dan kualitas hidup dan menjadi beban besar bagi pasien, keluarga, dan sistem perawatan kesehatan. Untuk alasan ini, gejala negatif telah menjadi target utama dalam pencarian alat terapi baru. Namun, sejauh ini, kemajuan dalam pengembangan perawatan inovatif berjalan lambat dan gejala negatif sering mewakili kebutuhan yang tidak terpenuhi (*unmet need*) dalam perawatan orang dengan skizofrenia. Salah satu kendala yang dihadapi dalam menentukan pengobatan yang paling sesuai untuk gejala negatif adalah sebagian besar penelitian tidak membedakan gejala primer dari gejala sekunder, juga tidak mengontrol sumber utama gejala negatif sekunder. Beberapa studi pengobatan menentukan keparahan minimum dan durasi gejala negatif, tetapi kriterianya sangat heterogen.

Gejala negatif primer telah dianggap sebagai bagian dari proses penyakit pada skizofrenia, sedangkan gejala negatif sekunder dikaitkan dengan etiologi yang jelas, misalnya gejala positif, penyakit psikiatri atau neurologis komorbid (misalnya depresi atau penyakit ekstrapiramidal), efek samping obat-obatan, atau deprivasi sosial.

Sumber utama gejala negatif sekunder harus dinilai dan diobati pada pasien dengan gejala negatif. Depresi, gejala positif, dan efek samping obat harus *diobati* pada pasien dengan gejala negatif. Pengobatan masalah-masalah yang disebutkan di atas harus mengikuti pedoman yang tersedia karena tidak ada bukti untuk pendekatan khusus pada pasien dengan gejala negatif. Pada pasien dengan gejala negatif dan depresi komorbiditas, peralihan

ke antipsikotik dengan sifat antidepresan harus dipertimbangkan. Pada pasien dengan gejala negatif dan depresi komorbiditas, pengobatan antidepresan tambahan harus dipertimbangkan. Jika percobaan dengan tambahan antidepresan tidak menghasilkan perbaikan gejala negatif dan/atau depresi, antidepresan harus dihentikan untuk menghindari polifarmasi. Pada pasien dengan gejala negatif menunjukkan efek samping ekstrapiramidal dan/atau sedatif, pengurangan dosis antipsikotik atau beralih ke antipsikotik dengan risiko lebih rendah untuk efek samping ekstrapiramidal dan/atau sedatif dapat dipertimbangkan sebagai pengganti. Bagi pasien skizofrenia dengan gejala negatif yang diobati dengan antipsikotik generasi pertama, peralihan ke antipsikotik generasi kedua harus dipertimbangkan. Jika gejala negatif tidak membaik setelah optimalisasi pengobatan antipsikotik, percobaan dengan antidepresan tambahan harus dipertimbangkan untuk pasien dengan gejala negatif setelah evaluasi risiko dan manfaat yang cermat. SSRI merupakan obat yang paling banyak diteliti, namun bukti yang ada saat ini belum cukup untuk merekomendasikan kelas obat tertentu atau satu jenis obat secara spesifik.

Pernyataan 16	Derajat Rekomendasi
Skizofrenia dengan gejala negatif yang mengemuka, identifikasi gejala negatif sekunder akibat depresi, gejala positif, dan efek samping obat. Pengobatan mengikuti pedoman yang tersedia untuk masing-masing penyebab.	A

15) Gejala Obsesif Kompulsif pada Skizofrenia

Gangguan obsesif kompulsif umum terjadi pada pasien dengan skizofrenia dan ini mungkin merupakan bagian dari prodromal skizofrenia, dapat juga menjadi bagian dari manifestasi klinis skizofrenia bersama dengan gejala lain, mungkin merupakan hasil pengobatan yang muncul atau mungkin mendahului awitan skizofrenia.

Pengobatan gejala obsesif kompulsif yang muncul biasanya dilaporkan dengan SGA seperti klozapine, olanzapin, dan risperidon. Secara umum disarankan bahwa jika gejala obsesif kompulsif muncul sebagai bagian tak terpisahkan dari

skizofrenia, awalnya pasien dapat diobati dengan antipsikotik saja dan gejala obsesif kompulsif perlu dipantau. Jika gejala obsesif kompulsif dianggap sebagai target pengobatan darurat maka pengurangan dosis antipsikotik, perubahan antipsikotik atau penggunaan agen antiobsesi harus dipertimbangkan. Di antara agen antiobsessional, ada beberapa data untuk kemanjuran klomipramin dan fluvoksamin. Terapi perilaku kognitif dalam bentuk paparan dan pencegahan respons.

16) Kondisi Kehamilan dan Menyusui

Banyak pasien dengan skizofrenia mengalami kehamilan yang tidak direncanakan, dibandingkan dengan mereka tanpa skizofrenia. Pasien dan pelaku rawat perlu diberi konseling tentang kehamilan dan risiko sehingga kehamilan yang tidak direncanakan dapat dihindari. Wanita dengan skizofrenia pada usia reproduktif disarankan menjalani perawatan prakehamilan di klinik kesehatan atau klinik kebidanan terdekat dan kandungan, setidaknya tiga bulan sebelum konsepsi.

Wanita dengan skizofrenia lebih berisiko mengalami hasil kehamilan yang buruk, seperti bayi lahir dengan berat badan rendah, kelahiran prematur, lahir mati, dan kematian perinatal. Relaps postpartum pada ibu dengan skizofrenia tertinggi dalam 0 hingga 9 hari setelah melahirkan ( $RR=5,67$ , 95% CI 3,23 hingga 9,96), diikuti oleh 10 hingga 19 hari setelah melahirkan ( $RR=4,58$ , 95% CI 2,48 hingga 8,48) dibandingkan dengan 180 hari setelah persalinan.

Prinsip pengobatan untuk ibu hamil dengan skizofrenia harus didasarkan pada analisis risiko-manfaat untuk mengoptimalkan hasil bagi ibu dan bayinya. Risiko dan manfaat melanjutkan antipsikotik dan konsekuensi dari mengubah pengobatan juga harus didiskusikan, dengan mempertimbangkan tingkat keparahan skizofrenia, risiko kambuh, respons masa lalu terhadap pengobatan, dan preferensi individu. Kolaborasi dengan pasien, pasangan, dan tim multidisiplin sangat penting dalam pengelolaan selama kehamilan dan masa postpartum.

Setiap keputusan untuk memulai antipsikotik, melanjutkan atau menghentikan antipsikotik perlu mempertimbangkan derajat keparahan saat ini, simptomatologi, perjalanan gejala longitudinal,

risiko kekambuhan dengan penghentian pengobatan, efek tertentu antipsikotik pada malformasi janin dan komplikasi kebidanan.

Wanita hamil dengan skizofrenia harus dikelola dengan dosis efektif terendah menggunakan antipsikotik tunggal. Pemberian antisipotik berkelanjutan pada wanita hamil dengan skizofrenia lebih disukai dengan mempertimbangkan risiko kekambuhan ketika dihentikan, yang selanjutnya dapat mengganggu perawatan antenatal, kesehatan dan fungsi sosial, dan hubungan ibu-bayi.

Perubahan pengobatan tidak dianjurkan jika seorang wanita hamil stabil dengan antipsikotik tertentu dan berisiko kambuh tanpa obat tersebut. Mengubah antipsikotik dapat mengekspos janin pada dua obat yang berbeda dan meningkatkan kemungkinan kekambuhan pada ibu. Sebagian besar psikotropika termasuk dalam kategori 'C' atau 'D', kecuali klozapin. Bukti terbatas menunjukkan bahwa APG-1 dan APG-2 memiliki risiko teratogenik minimal atau efek toksik ke janin. Dalam studi kohort, wanita dengan skizofrenia yang menerima:

- 1) APG-1 dan APG-2 tidak menunjukkan kemungkinan yang lebih tinggi untuk bayi dengan BBLR, SGA atau LGA dibandingkan dengan mereka yang tidak menerima antipsikotik selama kehamilan
- 2) APG-1 selama kehamilan memiliki peluang kelahiran prematur yang lebih tinggi ( $OR=2,46$ , 95% CI 1,50 hingga 4,11)

Semua antipsikotik yang telah diteliti sampai saat ini melewati plasenta, hadir dalam cairan ketuban dan diekskresikan dalam ASI. Oleh karena itu, gejala putus obat antipsikotik dapat terjadi pada bayi baru lahir ketika digunakan pada trimester ketiga. Gejalanya adalah menangis, agitasi, peningkatan menyusu, peningkatan nada yang tidak normal, tremor, kantuk, kesulitan makan, dan kesulitan bernafas yang mereda dalam beberapa jam atau hari dan tidak memerlukan perawatan khusus. Namun, manfaat pengobatan untuk ibu dan bayi baru lahir menggantikan bahaya penghentian antipsikotik dan umumnya mendukung kelanjutan antipsikotik.

Keputusan terkait menyusui, termasuk paparan antipsikotik pada bayi serta manfaat dan risikonya, harus didiskusikan dengan setiap wanita dengan skizofrenia. Wanita yang menggunakan antipsikotik biasanya disarankan untuk melanjutkan pengobatan yang sama selama kehamilan. Ibu yang menggunakan klozapin harus melanjutkan pengobatan tetapi disarankan untuk tidak menyusui.

Pertimbangkan intervensi psikologis (CBT atau intervensi keluarga) untuk wanita dengan psikosis atau skizofrenia yang hamil dan berisiko kambuh karena:

- 1) stres yang terkait dengan kehamilan atau periode pasca kelahiran
- 2) perubahan pengobatan, termasuk menghentikan antipsikotik.

Semua keputusan tentang pengobatan harus diambil setelah konsultasi yang tepat dengan pasien, pasangan dan pelaku rawat. Perawatan bersama dengan dokter yang memiliki kompetensi dan kewenangan di bidang obstetri dan ginekologi sangat membantu dalam memantau pasien dan janin selama kehamilan.

Pada ibu menyusui yang menggunakan klozapin, manfaat dan risiko pengobatan perlu didiskusikan secara menyeluruh. Jika mereka ingin melanjutkan menyusui saat menggunakan klozapin, saran tentang asupan obat harus diberikan. Bagi mereka yang tidak ingin melanjutkan menyusui, suplementasi susu formula harus diberikan kepada bayi.

### 3. Indikasi Merujuk ke Fasilitas Pelayanan Kesehatan Rujukan Tingkat Lanjut

#### a. Rujuk Awal

Orang dengan skizofrenia yang dirawat di perawatan primer, rujukan awal ke layanan psikiatri tingkat lanjut harus dipertimbangkan dalam keadaan berikut, namun tidak terbatas pada:

- 1) adanya gejala prodromal atau gejala atenuasi
- 2) diagnosis yang tidak jelas
- 3) rencana rehabilitasi psikososial
- 4) masalah kepatuhan pengobatan

- 5) respon yang buruk terhadap pengobatan
- 6) potensi perilaku kekerasan terhadap diri sendiri atau orang lain
- 7) efek samping yang tidak dapat ditoleransi dari pengobatan
- 8) gangguan penggunaan zat komorbid
- 9) kelompok khusus misal kehamilan, usia anak dan geriatrik
- 10) Pemeriksaan atau terapi atau obat lanjutan tidak tersedia.

b. Kriteria Rujuk Ulang

- 1) Dilakukan rujukan kembali sesuai kebutuhan medis pasien dengan tujuan agar dapat dilakukan evaluasi kondisi, keluhan dan kemungkinan perubahan jenis obat dan dosis bila diperlukan; dan/atau
- 2) Pasien segera dirujuk ulang ke fasilitas pelayanan kesehatan tingkat lanjut jika ada perburukan atau obat-obatan tidak bisa disediakan di fasilitas pelayanan kesehatan tingkat pertama secara lengkap

Pernyataan 28	Derajat Rekomendasi
Rujukan awal ke layanan psikiatri harus dipertimbangkan untuk orang dengan skizofrenia yang memiliki masalah diagnosis atau pengobatan	A

c. Program Rujuk Balik (PRB)

Dilakukan rujukan kembali sesuai kebutuhan medis pasien dengan tujuan agar dapat dilakukan evaluasi kondisi, keluhan, dan kemungkinan perubahan jenis obat dan dosis bila diperlukan antara lain :

- 1) Pasien harus segera dirujuk kembali ke fasilitas pelayanan kesehatan tingkat lanjut apabila terjadi perburukan kondisi atau obat tidak tersedia secara lengkap di fasilitas tingkat pertama. Rujuk balik pada pasien skizofrenia dapat dilakukan jika pasien dalam kondisi stabil, disertai surat keterangan dari dokter yang berkompeten di bidang kesehatan jiwa, dengan mempertimbangkan sarana dan prasarana fasilitas pelayanan kesehatan yang lebih rendah. Termasuk didalamnya obat, alat-alat restraint, ruangan gaduh gelisah, dan sumber daya manusia yang terlatih. Kriteria rujuk balik skizofrenia adalah:

- 2) *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS)-remisi (P1,P2,P3,N1,N4,N6,G5,G9) semua skor komponen lebih kecil atau sama dengan 3;
- 3) Tercapai dosis fase rumatan antipsikotik 6 bulan tanpa kekambuhan;
- 4) Bukan episode pertama;
- 5) Usia 19-59 tahun (bukan anak remaja dan usia lanjut);
- 6) Tidak ada ketergantungan zat, gangguan kepribadian, kondisi medis umum yang tidak terkontrol, kasus forensik; dan
- 7) Tidak ada efek samping obat berat, defisit kognitif, gangguan kepribadian.

## BAB IV

### RANGKUMAN PERINGKAT BUKTI DERAJAT REKOMENDASI

#### A. Pernyataan 1

Orang dengan faktor risiko skizofrenia dan gejala prodromal dilakukan pemeriksaan lanjut untuk menegakkan atau mengesampingkan diagnosis skizofrenia [A]

#### B. Pernyataan 2

1. Orang dengan suspek gangguan skizofrenia dilakukan asesmen seksama meliputi pengambilan riwayat penyakit, pemeriksaan fisik dan status mental [A]
2. Pada penilaian awal orang dengan gangguan skizofrenia dilakukan pengukuran kuantitatif untuk identifikasi, menentukan keparahan gejala dan tingkat disfungsi dari pasien; bisa menjadi fokus utama tata laksana [A]

#### C. Pernyataan 3

1. Peningkatan kesadaran masyarakat terhadap tanda dan gejala psikosis episode pertama dan perawatannya, membantu memperpendek durasi psikotik yang tidak diobati atau *duration of untreated psychosis* (DUP) [A]
2. Target perawatan psikiatri pada psikosis episode pertama adalah menyediakan terapi efektif sesegera mungkin [A]
3. Pelayanan menyeluruh terkoordinasi untuk psikosis episode pertama dilaksanakan secara berkelanjutan selama 2-5 tahun [A]

#### D. Pernyataan 4

Pasien skizofrenia memiliki dokumentasi rencana tata laksana yang komprehensif dan berpusat pada pasien (*person-centered*) berupa terapi farmakologi dan non-farmakologi [A]

#### E. Pernyataan 5

Pasien skizofrenia diobati dengan obat antipsikotik dan dipantau efektivitas dan efek sampingnya [A]

F. Pernyataan 6

Skizofrenia yang mengalami perbaikan gejala dengan obat antipsikotik, diberikan obat antipsikotik lanjutan atau rumatan [A]

G. Pernyataan 7

Skizofrenia yang mengalami perbaikan gejala dengan obat antipsikotik terus diberikan obat antipsikotik yang sama [B]

H. Pernyataan 8

Skizofrenia yang resisten pengobatan diberikan klozapin [A]

I. Pernyataan 9

Skizofrenia dengan risiko bunuh diri diberikan klozapin [A]

J. Pernyataan 10

Skizofrenia dengan risiko perilaku agresif tetap besar meski telah diberikan perawatan lainnya, diberikan klozapin [B]

K. Pernyataan 11

Skizofrenia dengan kepatuhan pengobatan yang buruk atau tidak pasti diberikan pengobatan antipsikotik injeksi jangka panjang atau pasien skizofrenia dengan preferensi menggunakan LAI [B]

L. Pernyataan 12

Skizofrenia yang mengalami distonia akut terkait anti psikotik, diberikan anti kolinergik [A]

M. Pernyataan 13

Skizofrenia dengan parkinsonisme terkait obat anti psikotik dilakukan penurunan dosis obat antipsikotik, beralih ke obat antipsikotik lainnya atau pemberian antikolinergik [B]

N. Pernyataan 14

Skizofrenia dengan akathisia terkait obat anti psikotik dilakukan penurunan dosis obat antipsikotik, beralih ke obat antipsikotik lainnya, menambahkan benzodiazepin atau menambahkan agen penghambat beta-adrenergik [A]

O. Pernyataan 15

Skizofrenia dengan diskinesia tardif terkait obat anti psikotik derajat sedang atau berat atau menyebabkan disabilitas diberikan pengobatan inhibitor reversibel dari vesikular monoamine transporter 2 (VMAT2) [B]

P. Pernyataan 16

Skizofrenia dengan gejala negatif yang mengemuka, identifikasi gejala negatif sekunder akibat depresi, gejala positif, dan efek samping obat. Pengobatan mengikuti pedoman yang tersedia untuk masing-masing penyebab [A]

Q. Pernyataan 17

Pada pasien skizofrenia diberikan terapi kognitif perilaku untuk psikosis atau p-TKP atau p-CBT [B]

R. Pernyataan 18

Pada pasien skizofrenia dilakukan psikoedukasi [A]

S. Pernyataan 19

Pada pasien skizofrenia dilakukan dukungan vokasional agar bisa kembali bekerja atau sekolah [B]

T. Pernyataan 20

Pada pasien skizofrenia dengan tingkat keterlibatan yang buruk dengan fasilitas layanan kesehatan sehingga sering kambuh atau dengan masalah sosial mendapatkan pendekatan asertif komunitas [B]

U. Pernyataan 21

Pasien skizofrenia yang memiliki keluarga dilakukan intervensi keluarga [A]

V. Pernyataan 22

Pasien skizofrenia mendapatkan intervensi pencegahan kekambuhan untuk mencapai pemulihan [A]

W. Pernyataan 23

Pasien skizofrenia mendapatkan intervensi remediasi kognitif [B]

X. Pernyataan 24

Pasien skizofrenia yang mendapatkan latihan keterampilan sosial untuk meningkatkan fungsi sosial mereka [B]

Y. Pernyataan 25

Pasien skizofrenia mendapatkan psikoterapi suportif [A]

Z. Pernyataan 26

Pemberian terapi kejut listrik (TKL) atau *electroconvulsive therapy* (ECT) di fase akut (TKL-indeks) dikombinasikan dengan obat antipsikotik ketika respon klinis yang cepat merupakan prioritas yang mendesak [A]

AA. Pernyataan 27

Pasien skizofrenia dengan halusinasi auditorik resisten pengobatan dan gejala negatif menetap diberikan tambahan terapi rTMS [C]

BB. Pernyataan 28

Rujukan lebih awal ke layanan psikiatri harus dipertimbangkan untuk orang dengan skizofrenia yang memiliki masalah diagnosis atau pengobatan [A]

## BAB V

### SIMPULAN

- A. Asesmen dan Penentuan Rencana Tata Laksana
  - 1. Orang dengan faktor risiko skizofrenia dan gejala prodromal dilakukan pemeriksaan lanjut untuk mengesampingkan diagnosis skizofrenia.
  - 2. Orang yang diduga gangguan skizofrenia harus dilakukan asesmen seksama meliputi pengambilan riwayat penyakit, pemeriksaan fisik dan status mental.
  - 3. Pada penilaian awal terhadap individu yang diduga mengalami gangguan psikotik, diperlukan pengukuran kuantitatif untuk mengidentifikasi, menentukan tingkat keparahan gejala, serta menilai disfungsi yang dapat menjadi fokus utama dalam tata laksana.
  - 4. Kampanye peningkatan kesadaran masyarakat terhadap tanda dan gejala psikosis episode pertama dan layanan dukungan psikosis episode pertama yang menyeluruh membantu memperpendek DUP.
  - 5. Tujuan perawatan psikiatri pada psikosis episode pertama adalah menyediakan terapi efektif sesegera mungkin, supaya mereduksi durasi psikosis yang tidak diobati (DUP).
  - 6. Pelayanan menyeluruh terkoordinasi untuk psikosis episode pertama disediakan berkelanjutan selama 2-5 tahun.
  - 7. Pasien skizofrenia memiliki dokumentasi rencana tata laksana yang komprehensif dan berpusat pada pasien (*person-centered*) berupa terapi farmakologi dan non-farmakologi.
- B. Farmakoterapi
  - 1. Pasien skizofrenia diobati dengan obat antipsikotik dan dipantau efektivitas dan efek sampingnya.
  - 2. Skizofrenia yang mengalami perbaikan gejala dengan obat antipsikotik, diberikan obat antipsikotik lanjutan atau rumatan.
  - 3. Skizofrenia yang mengalami perbaikan gejala dengan obat antipsikotik terus diberikan obat antipsikotik yang sama.
  - 4. Skizofrenia yang resisten pengobatan diberikan klozapin.
  - 5. Skizofrenia dengan risiko bunuh diri diberikan klozapin.
  - 6. Skizofrenia dengan risiko perilaku agresif tetap besar meski telah diberikan perawatan lainnya, diberikan klozapin.

7. Skizofrenia dengan kepatuhan pengobatan yang buruk atau tidak pasti diberikan pengobatan antipsikotik injeksi jangka panjang atau pasien skizofrenia dengan preferensi menggunakan LAI.
8. Skizofrenia yang mengalami distonia akut terkait anti psikotik, diberikan anti kolinergik.
9. Skizofrenia dengan parkinsonisme terkait obat anti psikotik dilakukan penurunan dosis obat antipsikotik, beralih ke obat antipsikotik lainnya atau pemberian antikolinergik.
10. Skizofrenia dengan akathisia terkait obat anti psikotik dilakukan penurunan dosis obat antipsikotik, beralih ke obat antipsikotik lainnya, menambahkan benzodiazepin atau menambahkan agen penghambat beta-adrenergik.
11. Skizofrenia dengan diskinesia tardif terkait obat anti psikotik derajat sedang atau berat atau menyebabkan disabilitas diberikan pengobatan inhibitor reversibel dari Vesikular Monoamine Transporter 2 (VMAT2).
12. Skizofrenia dengan gejala negatif yang mengemuka, identifikasi gejala negatif sekunder akibat depresi, gejala positif, dan efek samping obat. Pengobatan mengikuti pedoman yang tersedia untuk masing-masing penyebab.

C. Intervensi Psikososial

1. Pada pasien skizofrenia diberikan terapi kognitif perilaku untuk psikosis atau p-TKP atau p-CBT.
2. Pada pasien skizofrenia dilakukan psikoedukasi.
3. Pada pasien skizofrenia dilakukan dukungan vokasional agar bisa kembali bekerja atau sekolah.
4. Pada pasien skizofrenia dengan tingkat keterlibatan yang buruk dengan fasilitas layanan kesehatan sehingga sering kambuh atau dengan masalah sosial (misal tunawisma atau terlibat dalam masalah hukum) mendapatkan pendekatan asertif komunitas.
5. Pasien skizofrenia yang memiliki keluarga dilakukan intervensi keluarga.
6. Pasien skizofrenia mendapatkan intervensi pencegahan kekambuhan untuk mencapai pemulihan.
7. Pasien skizofrenia mendapatkan intervensi remediasi kognitif.

8. Pasien skizofrenia yang mendapatkan latihan keterampilan sosial untuk meningkatkan fungsi sosial mereka.
9. Pasien skizofrenia mendapatkan psikoterapi suportif.
10. Pemberian TKL di fase akut (TKL-indeks) dikombinasikan dengan obat antipsikotik ketika respon klinis yang cepat merupakan prioritas yang mendesak.
11. Pasien skizofrenia dengan halusinasi auditorik resisten pengobatan dan gejala negatif menetap diberikan tambahan terapi rTMS.
12. Rujukan awal ke layanan psikiatri harus dipertimbangkan untuk orang dengan skizofrenia yang memiliki masalah diagnosis atau pengobatan.

MENTERI KESEHATAN  
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

BUDI G. SADIKIN

Salinan sesuai dengan aslinya

Kepala Biro Hukum

Sekretariat Jenderal Kementerian Kesehatan,



Indah Febrianti, S.H., M.H.  
NIP 197802122003122003