

PILIHAN TERAPI SKIZOFRENIA RESISTEN PENGOBATAN:

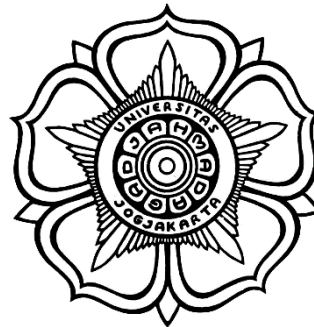
TINJAUAN LITERATUR SISTEMATIS

SKRIPSI

Untuk Memenuhi Memenuhi Sebagian Syarat

Memperoleh Derajat Sarjana Kedokteran

Universitas Gadjah Mada



Disusun oleh:

ROY PRASMANA ARDI

16/397994/KU/19138

FAKULTAS KEDOKTERAN,

KESEHATAN MASYARAKAT, DAN KEPERAWATAN

UNIVERSITAS GADJAH MADA

YOGYAKARTA

2023

HALAMAN PENGESAHAN

**PILIHAN TERAPI SKIZOFRENIA RESISTEN PENGobatan:
TINJAUAN LITERATUR SISTEMATIS
SKRIPSI**

Untuk Memenuhi Sebagai Syarat
Memperoleh Derajat Sarjana Kedokteran
Universitas Gadjah Mada

Oleh:

Roy Prasmana Ardi
16/397994/KU/19138

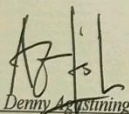
Telah diuji dan disetujui pada tanggal 31 Juli 2023

Tim Penguji Skripsi

Pembimbing Materi


Pembimbing Metodologi

Dosen Pakar



Dr. dr. Denny Agustiningih,

M.Kes., AIFM., AIFO-K

NIP: 196908221996012001


dr. Suryono Yudha P. Sp.A(K), Ph.D

NIP: 196409291991031002


dr. Wika Hartanti, MIH

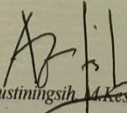
NIP: 111198409201504201

Mengetahui,

Ketua Program Studi Kedokteran

Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan

Universitas Gadjah Mada


Dr. dr. Denny Agustiningih, M.Kes., AIFM., AIFO-K

NIP: 196908221996012001

HALAMAN PERNYATAAN

Dengan ini penulis menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan penulis juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, 30 Juli 2023

Penulis,



Roy Prasmana Ardi

16/397994/KU/19138

PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena berkat dan rahmat-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul “Pilihan Terapi Skizofrenia Resisten Pengobatan: Tinjauan Literatur Sistematis” sebagai syarat penulis dalam memperoleh derajat sarjana Kedokteran.

Penulis ingin mengucapkan terimakasih ke:

- 1.Dr. dr. Denny Agustiniingsih, M.Kes., AIFM, selaku dosen pembimbing materi yang telah memberikan bimbingan & masukan dalam penulisan skripsi ini.
- 2.dr. Suryono Yudha Patria, Sp.A(K), Ph.D, selaku dosen pembimbing metodologi yang telah memberikan bimbingan & masukan dalam penulisan skripsi ini.
- 3.dr. Wika Hartanti, M.IH, selaku dosen pakar yang telah memberikan bimbingan dan masukan dalam penulisan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini bukanlah karya yang sempurna. Oleh karena itu, penulis sangat terbuka terhadap kritik dan saran yang akan bermanfaat dalam pengembangan penelitian ini.

Yogyakarta, 30 Juli 2023

Penulis,



Roy Prasmana Ardi

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iii
PRAKATA	iv
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR TABEL.....	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
INTISARI.....	ix
ABSTRACT.....	x
BAB I	11
1.1 Latar Belakang.....	11
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.4 Keaslian Penelitian	3
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II	5
2.1 Definisi Skizofrenia	5
2.2 Manifestasi Klinik	5
2.3 Klasifikasi Skizofrenia	6
2.4 Terapi Farmakologi.....	9
2.4.1 Antipsikotik Generasi Pertama (APG-I).....	10
2.4.2 Antipsikotik Generasi Kedua (APG-II)	13
2.5 Terapi nonfarmakologi	17
2.6 Skizofrenia Resisten Pengobatan	18
2.7 Positive and Negative Syndrome Scale (<i>PANSS</i>)	18
2.8 Kerangka Teori	21
2.9 Kerangka Konsep.....	22
BAB III	23
3.1 Rancangan Penelitian	23
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	24

3.3 Populasi dan Subjek Penelitian.....	24
3.3.1 Kriteria inklusi literatur:	24
3.3.2 Kriteria eksklusi literatur	24
3.4 Variabel	24
3.5 Instrumen Penelitian	25
3.6 Cara Pengumpulan Data	25
BAB IV	27
4.1 Hasil.....	27
4.1.1 Pencarian Jurnal	27
4.1.2 Metode Penelitian.....	30
4.1.3 Temuan dari Tinjauan <i>Scoping Review</i>	30
4.2 Diskusi Temuan	34
4.3 Pembahasan	35
4.3.1 Cognitive Behavior Therapy (CBT)	35
4.3.2 <i>Alpha Lipoid Acid</i> (ALA).....	36
4.3.3 <i>Intensive Cerebellar Intermittent Theta Burst Stimulation</i> (iCiTBS)	37
4.3.4 Escitalopram Augmentation	38
4.3.5 Lurasidon	39
4.4 Hasil Analisis.....	40
BAB V.....	41
5.1 Kesimpulan.....	41
5.2 Saran	42
DAFTAR PUSTAKA	43

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian Penelitian	3
Tabel 2. Perbandingan Lima Jurnal	34
Tabel 3. Perbandingan Terapi Terbaik Lima Jurnal dengan <i>gold standard</i>	39

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. PANSS	19
Gambar 2. Kerangka Teori.....	21
Gambar 3. Kerangka Konsep	22
Gambar 4. Pencarian Jurnal	27
Gambar 5. Hasil Jurnal Cognitive behavioural therapy in clozapine-resistant schizophrenia (FOCUS): an assessor-blinded, randomised controlled trial	34
Gambar 6. Hasil jurnal Effect of add-on alpha lipoic acid on psychopathology in patients with treatment-resistant schizophrenia: a pilot randomized double-blind placebo-controlled trial	35
Gambar 7. Hasil jurnal Efficacy of Intensive Cerebellar Intermittent Theta Burst Stimulation (iCiTBS) in Treatment-Resistant Schizophrenia: a Randomized Placebo-Controlled Study	36
Gambar 8. Hasil jurnal Escitalopram augmentation improves negative symptoms of treatment resistant schizophrenia patients – A randomized controlled trial	37
Gambar 9. Hasil jurnal Lurasidone Improves Psychopathology and Cognition in Treatment-Resistant Schizophrenia	38

INTISARI

Latar Belakang: Skizofrenia merupakan gangguan mental serius yang mempengaruhi cara berfikir dan perilaku penderitanya yang ditandai dengan serangkaian gejala, seperti, halusinasi, delusi, gangguan dalam berbicara maupun berperilaku. Antipsikotik merupakan pengobatan pilihan pertama pada Skizofrenia, akan tetapi terdapat kemungkinan pasien gagal merespon pengobatan. Pasien yang resisten terhadap pengobatan menunjukkan perjalanan penyakit yang lebih parah. Kondisi ini umumnya didefinisikan sebagai skizofrenia resisten terhadap pengobatan.

Tujuan: Tinjauan literatur sistematis ini bertujuan untuk mengkaji pilihan terapi pengganti, dan merumuskan pilihan terapi yang paling tepat diberikan pada pasien dengan resisten terhadap pengobatan.

Metode: Penelitian ini dilakukan menggunakan metode *scoping review*. Artikel ditentukan melalui pencarian yang relevan dari MEDLINE/PubMed, dan ScienceDirect dengan menggunakan kata kunci berikut: “Schizophrenia” dan “Resistant”. Artikel dipilih berdasarkan kriteria inklusi sebagai berikut: tanggal publikasi dari tahun 2017 hingga 2022, membahas tentang Skizofrenia Resisten, berbahasa Inggris, teks lengkap, dan tidak berbayar.

Hasil: Pada pencarian awal literatur yang berkaitan dengan “((schizophren*[Title]) AND(resistan*[Title]))” didapat hasil 9 jurnal. Dari 9 jurnal tersebut diambil 5 yang terbaik menurut penulis yaitu: lurasidon, escitalopram, iCiTBS, *Alpha Lipoid Acid* (ALA), atau *Cognitive Behavior Therapy* (CBT).

Kesimpulan: Dari lima jurnal yang ditelaah, didapatkan bahwa pengobatan skizofrenia resisten pengobatan (SRP) menggunakan lurasidon atau escitalopram lebih baik dibandingkan dengan iCiTBS, *Alpha Lipoid Acid*, atau CBT.

Kata Kunci

Skizofrenia, Antipsikotik, Resistensi, Pilihan Terapi, Literatur

ABSTRACT

Background: Schizophrenia is a serious mental disorder that affects the way of thinking and behavior of patients. Schizophrenia is characterized by a series of symptoms, such as hallucinations, delusions, and disturbances in speech and behavior. Antipsychotics are the first choice of treatment for schizophrenia, but there is a possibility that patients may fail to respond to treatment. Patients who are resistant to treatment show a more severe disease progression. This condition is generally defined as Treatment-Resistant Schizophrenia (TRS).

Objective: This study aims to examine alternative therapy options and formulate the most appropriate therapeutics options for Treatment-Resistant Schizophrenia (TRS).

Methods: This research is conducted using a scoping review method. Journals were determined through relevant searches from MEDLINE/PubMed, and ScienceDirect using the following keywords: “Schizophrenia” and “Resistant”. The journals were selected based on the following inclusion criteria: publication date from 2017 to 2022, discuss resistant schizophrenia, full text, and free of charge.

Results: In the initial search for literature related to “((schizophren*[Title]) AND(resistan*[Title]))” we found 9 journals. From the 9 journals, we select the best 5 according to the author:: lurasidone, escitalopram augmentation, Intensive Cerebellar Intermittent Theta Burst Stimulation (iCiTBS), Alpha Lipoid Acid (ALA), and Cognitive Behavior Therapy (CBT).

Conclusion: From five journals that have been reviewed, we found that using lurasidone or escitalopram augmentation is better than iCiTBS, ALA, and CBT on patients with Treatment-Resistant Schizophrenia (TRS).

Keywords: Schizophrenia, Antipsychotic, Resistance, Drugs Choice, Literature

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Skizofrenia merupakan gangguan mental serius yang mempengaruhi cara berfikir dan perilaku penderitanya yang melibatkan gejala positif seperti halusinasi, delusi, gangguan dalam berbicara maupun berperilaku, dan gejala negatif seperti afek tumpul, avolisi, alogia, anhedonia, dan defisit interaksi sosial. Dampak dari gejala yang ditimbulkan membuat penderita hidup dalam dunianya sendiri sehingga tidak jarang mereka menarik diri dari masyarakat, melakukan kerusakan lingkungan, melukai, hingga membunuh orang maupun membunuh diri sendiri. Gejala dan stigma yang buruk kerap membuat penderita sulit berbaur serta mengalami pengucilan sosial. Hal ini menjadi permasalahan di lingkungan sekitar, membuat penderita sebaiknya berada dalam pengawasan baik dari keluarga maupun orang terdekatnya. (Elvira & Hadisukanto, 2021).

Terdapat beberapa faktor risiko yang mengakibatkan seseorang lebih rentan untuk terjangkit skizofrenia yang diantaranya adalah gejolak ekonomi, situasi sosial, fisiologis dan genetik. Akibatnya bisa muncul gejala skizofrenia seperti yang dijelaskan di atas (Association, 2013).

Pengidap skizofrenia memiliki tingkat mortalitas lebih tinggi dibanding populasi umum. Hal ini dipengaruhi stigma yang buruk pada masyarakat sehingga penderita kerap dikucilkan yang berakibat pada kejadian depresi yang akhirnya

dapat berujung pada keinginan penderita untuk mengakhiri hidupnya (Elvira & Hadisukanto, 2021).

Skizofrenia bersifat kronis dan sering terjadi kekambuhan sehingga perlu diberikan terapi jangka panjang. Antipsikotik merupakan pengobatan pilihan pertama pada skizofrenia tetapi ada kemungkinan pasien gagal dalam merespon pengobatan. Pasien ini umumnya didefinisikan sebagai resisten terhadap pengobatan. Pasien yang resisten terhadap pengobatan menunjukkan perjalanan penyakit yang lebih parah. (DSM-5,2013)

Berdasarkan paparan diatas, peneliti tertarik untuk membuat tinjauan literatur yang bertujuan untuk mengkaji dan merumuskan pilihan terapi pengganti yang dapat diberikan pada pasien skizofrenia yang resisten terhadap pengobatan.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apa saja terapi yang dapat diberikan pada pasien Schizophrenia Resisten Pengobatan?
2. Pilihan terapi apa yang paling tepat diberikan pada pasien skizofrenia resisten pengobatan?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengkaji pilihan terapi pengganti yang dapat diberikan pada pasien skizofrenia resisten.
2. Merumuskan pilihan terapi yang paling tepat diberikan pada pasien skizofrenia resisten.

1.4 Keaslian Penelitian

Beberapa studi yang berhubungan dengan penelitian penulis yaitu:

Tabel 1. Keaslian Penelitian

No	Judul	Penulis	Metode dan Hasil	Perbedaan
1	Clozapine Effektif pada Pasien Skizofrenia yang Resisten terhadap Pengobatan	Rachman, Natasha Syifa; Setiapiagung, Dede; Trusda, Siti Annisa Devi	scoping review Hasil: clozapine merupakan salah satu antipsikotik atipikal yang paling efektif dibandingkan dengan obat antipsikotik lainnya	Terletak pada jenis terapi yang dicari. Penulis mencari 5 jenis terapi: CBT, ALA, escitalopram, lurasidone, iGITS.
2	Perbandingan Efektivitas Regimen Terapi Antipsikotik Pasien Schizophrenia di RSJ Dr. Ernaldi Bahar Palembang	Saharuddin; Zullies Ikawati; Cecep Sugeng Kristanto.	Cohort Prospective pre – post test Hasil: tidak adanya perbedaan efektivitas yang bermakna berdasarkan penurunan skala PANSS antara regimen terapi antipsikotik pada pasien schizophrenia di RSJ dr. Ernaldi Bahar Palembang dengan nilai signifikan $p > 0,05$ ($p = 0,173$)	Terletak pada metode penelitian. Penulis menggunakan metode scoping review
3	Perbedaan Keefektifan antara Clozapine (Clorilex) dengan Electro Convulsive Therapy (ECT) dalam Penatalaksanaan Skizofrenia Resisten Obat di Rumah Sakit Jiwa Daerah Surakarta.	Fanami., H.M.	Randomized Experimental Research Design Terdapat perbedaan signifikan antara grup Clozapine dibandingkan dengan grup Electro Convulsive Therapy (ECT) ($t = 4,250$; $p = 0,00$)	Terletak pada jenis terapi dan metode penelitian

1.5 Manfaat Penelitian

Penelitian ini memiliki manfaat bagi peneliti lain sebagai:

1. Referensi yang dapat digunakan pada ilmu kedokteran
2. Menambah wawasan peneliti lain mengenai pilihan terapi pengganti yang dapat diberikan pada pasien skizofrenia resisten.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi Skizofrenia

Skizofrenia merupakan gangguan mental serius yang mempengaruhi cara berfikir dan perilaku penderitanya. Berdasarkan DSM-5 skizofrenia setidaknya memiliki dua atau lebih gejala seperti delusi, halusinasi, pembicaraan disorganisasi, perilaku disorganisasi berat atau katatonik, dan simptom negatif seperti kurangnya ekspresi emosi atau avolisi yaitu berkurangnya motivasi untuk beraktivitas yang mana penderita umumnya hanya duduk tanpa adanya partisipasi dalam aktivitas sosial maupun pekerjaan (Association, 2013).

Berdasarkan buku ajar psikiatri pada umumnya Skizofrenia melibatkan empat ranah gejala yaitu gejala positif, dan negatif yaitu:

- a. Gejala positif seperti halusinasi yaitu terjadinya persepsi yang tidak terkontrol bisa berbentuk penglihatan, pendengaran, penciuman dan perabaan. Delusi atau waham yaitu bentuk kepercayaan palsu menetap yang tidak sesuai dengan fakta yang ada. Selain itu gejala positif dapat berupa gangguan dalam berbicara maupun berperilaku (Sadock & Sadock, 2010).
- b. Gejala negatif dapat berupa afek tumpul, avolisi, alogia atau minim berbicara, anhedonia atau ketidakmampuan untuk merasakan senang, dan defisit interaksi sosial yang dipengaruhi avolisi (Elvira & Hadisukanto, 2021).

2.2 Manifestasi Klinik

Menurut Kurt Schneider (1959) Pedoman Diagnostik Skizofrenia menerangkan gejala tingkat pertama (first-rank symptom, FRS) skizofrenia meliputi halusinasi pendengaran yang spesifik (seseorang membahas atau mengomentari penderita), gema pikiran (mendengar pikirannya sendiri dengan jelas), penyerapan pikiran atau penyisipan pikiran (merasa bahwa pikirannya dapat diserap oleh orang lain, dapat disisipi dengan pikiran orang lain atau dapat dihapus), kepasifan somatik (keyakinan bahwa tubuh penderita di bawah kendali orang lain, misalnya orang lain dapat membuat pasien merasakan sensasi panas atau sakit) dan persepsi delusional (menganggap waham sebagai persepsi nyata, misalnya saat penderita melihat bunga di tepi jalan, penderita tahu kalau teroris sedang mengejar). Kenyataannya, 8% pasien dengan psikosis fungsional nonskizofrenik memiliki satu atau lebih FRS dan 20% orang dengan skizofrenia kronis tidak pernah memperlihatkan FRS (Katona *et al.*, 2012). Gejala lini kedua (second-rank symptom) yang kurang spesifik secara diagnostik adalah perilaku katatonik, waham sekunder, dan halusinasi lainnya (Katona *et al.*, 2012).

2.3 Klasifikasi Skizofrenia

Menurut Maslim (2013) dalam buku saku diagnosis gangguan jiwa, pada skizofrenia harus berlangsung minimal satu bulan atau lebih dan ada minimal satu dari gejala seperti gangguan isi pikir, delusi, halusinasi auditorik, dan/ atau waham menetap lainnya. Apabila gejala-gejala tersebut kurang tajam atau kurang jelas, skizofrenia dapat ditegakkan apabila ada dua atau lebih gejala yang disebutkan di atas. Di sisi lain, skizofrenia dapat ditegakkan apabila ada

satu dari gejala yang benar benar jelas dari gejala berikut: halusinasi yang menetap, arus pikiran yang terputus atau tersisip, perilaku katatonik, dan gejala gejala negatif. Area kognisi yang ditemukan abnormal pada skizofrenia meliputi perhatian, memori kerja, dan fungsi luhur. Berikut adalah tipe tipe skizofrenia (Elvira & Hadisukanto, 2021).

1. Tipe Paranoid

Merupakan jenis yang paling umum ditemui dan paling stabil. Awitan sub tipe ini biasanya lebih tertunda dibandingkan dengan bentuk lainnya. Gejala terlihat konsisten, sering paranoid, pasien dapat bertindak atau tidak sesuai dengan wahamnya. Pasien biasanya tidak kooperatif, sulit untuk bekerjasama dan bisa agresif, marah, atau ketakutan. Penderita sangat jarang memperlihatkan perilaku disorganisasi.

Beberapa gejala yang kerap ditemui seperti:

- a. Waham kejar, rujukan, kebesaran, waham dikendalikan, dipengaruhi, dan cemburu.
 - b. Halusinasi akustik berupa ancaman, perintah, atau menghina
- (Elvira & Hadisukanto, 2021).

2. Disorganisasi

Skizofrenia tipe Disorganized (sebelumnya disebut *hebefrenik*) ditandai dengan regresi nyata ke perilaku primitif, tak terhinbisi, dan kacau serta dengan tidak adanya gejala yang memenuhi kriteria tipe katatonik. Awitan sub tipe ini biasanya dini, sebelum usia 25 tahun. Pasien hebefrenik biasanya aktif namun dalam sikap yang nonkonstruktif, dan tak bertujuan.

Gangguan fikir menonjol dan kontak dengan realitas buruk. Penampilan pribadi dan perilaku sosial berantakan, respon emosional mereka tidak sesuai dan tawa mereka suka meledak tanpa alasan yang jelas. Seringai atau meringis yang tak pantas lazim dijumpai pada pasien ini, yang perilakunya paling baik dideskripsikan sebagai konyol atau tolol (Sadock & Sadock, 2010).

3. Tipe Katatonik

Gambaran klasik tipe katatonik adalah gangguan nyata fungsi motorik; gangguan ini dapat mencakup stupor, negativisme, rigiditas, eksitasi, atau berpostur. Kadang-kadang pasien menunjukkan perubahan yang sangat cepat antara eksitasi dan stupor ekstrim. gambaran terkait meliputi stereotipi, manerisme, dan fleksibilitas serea. mutisme terutama lazim ditemukan. selama stupor dan eksitasi katatonik pasien memerlukan pengawasan yang cermat untuk mencegah mereka menyakiti diri sendiri atau orang lain. Pengawasan medis diperlukan untuk menghindari malnutrisi, kelelahan, hiperpireksia, atau cedera yang disebabkan diri sendiri (Sadock & Sadock, 2010).

4. Tipe Tak Terdiferensiasi

Seringkali, Pasien yang jelas-jelas skizofrenik tidak dapat dengan mudah dimasukkan ke satu atau tipe lain. DSM-V-TR mengklasifikasikan pasien ini sebagai skizofrenia tipe tak teridentifikasi (Association, 2013).

5. Tipe Residual

Menurut DSM-V, skizofrenia tipe residual ditandai dengan bukti kontinu adanya gangguan skizofrenik tanpa serangkaian lengkap gejala aktif atau gejala yang memadai untuk memenuhi diagnosis skizofrenia tipe lain. Emosi menumpul, penarikan sosial, perilaku eksentrik, pemikiran tidak logis, dan asosiasi longgar ringan, seringkali tampak pada tipe residual. Jika terjadi waham atau halusinasi, biasanya tidak dominan atau tidak disertai afek yang kuat (Association, 2013).

2.4 Terapi Farmakologi

Secara historis, hanya antipsikotik generasi pertama yang tersedia. Namun sejak tahun 1990, antipsikotik generasi kedua telah dipasarkan di Amerika Serikat.

Agen ini termasuk:

- a. Risperidon
- b. Olanzapin
- c. Quetiapin
- d. Ziprasidon
- e. Aripiprazol
- f. Paliperidon
- g. Iloperidon
- h. Asenapin
- i. Lurasidon
- j. Klozapin

Antipsikotika efektif untuk skizofrenia baik pada fase akut maupun pada fase yang sudah stabil. Ia dapat mengurangi risiko kambuhnya psikotik. Tertundanya pengobatan dengan antipsikotika dapat memberikan dampak buruk jangka panjang misalnya buruknya luaran simptom dan fungsi. Pemberian antipsikotika pada fase prodromal dapat mencegah atau menunda awitan skizofrenia. Antipsikotik tidak hanya "antiskizofrenia". Ia juga efektif untuk mengobati hampir semua bentuk psikosis misalnya, psikosis pada bipolar, pada depresi mayor, demensia, zat yang menginduksi gejala psikosis, psikosis Huntington dan psikosis lainnya akibat kondisi medik. Obat ini dibagi dalam dua kelompok, berdasarkan mekanisme kerjanya, yaitu dopamine receptor antagonist (DRA) atau antipsikotika generasi I (APG-I) dan serotonin- dopamine antagonist (SDA) atau antipsikotika generasi II (APG-II). Obat APG-I disebut juga antipsikotika konvensional atau tipik sedangkan APG-II disebut juga antipsikotika baru atau atipik. Sebaiknya skizofrenia diobati dengan APG-II. Baik efikasinya maupun efek sampingnya, APG-II lebih baik daripada APG-I. Sejumlah uji klinis dengan jumlah sampel besar, misalnya NIMH CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) dan CULASS (Cost Utility of the Latest Antipsychotics in Schizophrenia) melaporkan bahwa EPS sangat jarang terjadi pada APG-II tetapi APG-II tertentu mempunyai efek samping yaitu sindrom metabolik (Elvira & Hadisukanto, 2021).

2.4.1 Antipsikotik Generasi Pertama (APG-I)

Obat golongan APG-I disubklasifikasikan sesuai dengan struktur kimia dan efek klinik. Cara lain untuk mengklasifikasi kannya yaitu sesuai potensinya.

Sesuai dengan potensinya, APG-I diklasifikasikan sebagai berpotensi rendah, sedang, dan tinggi. Pembagian ini berguna bagi klinikus karena pembagian ini dapat memberikan informasi tentang banyak obat yang dibutuhkan untuk mendapatkan efek klinik dan perkiraan efek samping yang akan terjadi. (Sadock & Sadock, 2010) .

a. Fenotiazin

Semua fenotiazin mempunyai struktur yang sama yaitu tiga cincin. Perbedaannya terletak pada rantai samping nitrogen cincin tengah. Fenotiazin terdiri dari tiga jenis, berdasarkan substitusi pada posisi sepuluh. Substitusi ini memberikan pengaruh penting terhadap karakteristik farmakologi fenotiazin. Substitusi pada rantai alifatik, seperti klorpromazin, menyebabkan turunnya potensi AP. Obat ini cenderung menyebabkan sedasi, hipotensi, dan efek antikolinergik, pada dosis terapeutiknya. Klorpromazin mempunyai atom klorin pada posisi dua. Apabila atom klorin dibuang, akan dihasilkan promazin yaitu suatu antipsikotika lemah. Mensubstitusi piperidin pada posisi sepuluh dapat menghasilkan kelompok antipsikotika seperti tioridazin melleril. Obat ini mempunyai potensi dan profil efek samping yang sama dengan fenotiazin alifatik. Flufenazin dan trifluoperazin merupakan antipsikotika dengan kelompok piperazin yang disubstitusi pada posisi sepuluh. Piperazin memiliki efek otonom dan antikolinergik lebih rendah tetapi memiliki afinitas yang tinggi terhadap D₂ sehingga efek samping ekstrapiramidalnya lebih

tinggi. Beberapa fenotiazin piperazin diesterifikasi pada kelompok hidroksil bebas dengan etanoat dan asam dekanoat sehingga terbentuk AP depo APG-I jangka panjang (Elvira & Hadisukanto, 2021) .

b. Tioksantin

Tioksantin mempunyai persamaan struktur cincin tiga dengan fenotiazin terapi nitrogen pada posisi sepuluh distribusi dengan atom karbon. Klorprotiksin merupakan tioksantin alifatik potensi rendah dengan profil efek samping sama dengan klopromazin (Elvira & Hadisukanto, 2021) .

c. Dibenzoksazepin

Dibenzoksazepin mempunyai struktur cincin-3 dengan tujuh cincin pusat. Loksapin merupakan satu-satunya obat dari kelompok ini yang tersedia di Amerika Serikat. Saat ini, Klozapin, dibenzodiazepine, berbeda dengan loksapin yaitu adanya nitrogen sebagai pengganti atom oxygen di cincin tengah dan juga berbeda di rantai samping (Elvira & Hadisukanto, 2021) .

d. Dibindronidol

Dibindronidol secara struktur dikaitkan dengan serotonin, melantonin, dan halusinogen indol seperti dimetiltryptamin.

Molindon satu-satunya dibindronidol yang tersedia di Amerika Serikat (Elvira & Hadisukanto, 2021) .

e. Difentibutil Piperidin

Difentibutil Piperidin sama strukturnya dengan butirofenon. Pimozid (Orap ®) merupakan satu-satunya difentibutil piperidin yang tersedia (Elvira & Hadisukanto, 2021) .

2.4.2 Antipsikotik Generasi Kedua (APG-II)

Obat APG-II adalah obat-obat antipsikotika yang baru dengan efikasi yang lebih baik dan efek samping minimal. Ada beberapa jenis APG-II seperti:

a. Klozapin

Klozapin merupakan antipsikotika pertama yang efek samping ekstraprimidalnya dapat diabaikan. Dibandingkan dengan obat-obat generasi pertama, semua APG-II mempunyai rasio blokade serotonin atau 5 hidroksitriptamin (5-HT₂) terhadap reseptor dopamin tipe 2 (D₂) lebih tinggi. Ia lebih banyak bekerja pada sistem dopamin mesolimbik daripada striatum. Antipsikotika konvensional memengaruhi neuron dopamin di striatum dan limbik. Semua obat-obat baru ini, kecuali klozapin, karena efek samping dan butuh pemeriksaan darah tiap minggu, adalah obat-obat pilihan pertama (first-line drug). Sebaliknya, klozapin, efektivitasnya sudah tercapai meskipun hanya 40%- 60% D₂ yang dihambat. Ada dugaan bahwa efektivitas klozapin sebagai antipsikotika didapat karena ia juga

bekerja pada reseptor lain terutama 5-HT. Dengan positron emission tomography (PET) didapatkan bahwa tidak ada perbedaan dalam hambatan reseptor D₂ pada striatum antara individu yang 2 berespons terhadap antipsikotika dengan yang tidak. Akibatnya timbul dugaan bahwa ada proses di luar dopamin yang memengaruhi respons antipsikotika (Sadock & Sadock, 2010).

b. Risperidon

Risperidon merupakan antipsikotika pertama, setelah klozapin, yang mendapat persetujuan FDA. Risperidon termasuk ke dalam kelompok benzisoksazol. Nama dagangnya adalah Risperdal® dan tersedia dalam bentuk tablet yaitu 1 mg, 2 mg, dan 3 mg. Dosis berkisar antara 4-16 mg tetapi biasa digunakan berkisar dosis yang antara 4-8 mg. Selain dalam bentuk tablet, risperidon juga tersedia dalam bentuk depo (long acting) yang dapat digunakan setiap dua minggu. Obat ini disuntikkan secara intramuskulus dan tidak ada rasa sakit di tempat penyuntikannya karena pelarutnya air (Elvira & Hadisukanto, 2021).

c. Paliperidon

Paliperidon merupakan metabolit aktif risperidon atau disebut juga 9-hidroksi risperidon. Ia bekerja sebagai antagonis reseptor serotonin 5HT, dan dopamin D. Profil ikatannya sama dengan risperidon. Paliperidon tidak dimetabolisme di hati. Ia diekskresi melalui sangat sedikit dan preparat oralnya urin dan interaksi

farmakokinetiknya tersedia dalam bentuk lepas lambat. Hal ini mengubah karakteristik klinis paliperidon bila dibandingkan dengan risperidon. Tablet paliperidon lepas lambat diberikan satu kali sehari. Efek samping sedasi, ortostatik, dan EPS pada paliperidon lebih rendah bila dibandingkan dengan risperidon. Oleh karena itu, toleransi paliperidon lebih baik. Namun, penambahan berat badan, resistensi insulin, diabetes dan hiperprolaktinemia juga terdapat pada paliperidon. Adakalanya terdapat salah persepsi pada klinikus yaitu menganggap paliperidon sama dengan risperidon sehingga mengira dosisnya juga sama. Paliperidon tidak seefektif risperidon pada dosis yang sama. Dengan kata lain, satu miligram risperidon tidak sama dengan satu miligram paliperidon. Untuk mendapatkan efikasi yang optimum, dosis awal paliperidon hendaklah dimulai dengan enam miligram. Penambahan dosis menjadi sembilan miligram dilakukan pada hari ke-8. Dosis duabelas miligram diberikan pada hari ke-15. Bila pasien berisiko kambuh, sebelumnya memerlukan antipsikotika dosis tinggi, atau pasien dengan simtom mengganggu yang menetap, pemberian paliperidon hendaklah dimulai dengan dosis yang lebih tinggi (sembilan miligram). Dosis rendah (tiga miligram) bermanfaat untuk pasien yang sensitif terhadap efek samping (Elvira & Hadisukanto, 2021).

d. Olanzapin

Olanzapin merupakan obat yang aman dan efektif untuk mengobati skizofrenia baik simptom positif maupun negatif. Efek sampingnya sangat ringan (Elvira & Hadisukanto, 2021).

e. Quetiapin

Merupakan dibenzotiazepin dengan potensi menghambat 5-HT₂ lebih kuat daripada D₂ (Elvira & Hadisukanto, 2021).

f. Klozapin

Aripiprazol bekerja parsial agonis terhadap reseptor dopamin D₂. Kerjanya berbeda dengan obat serotonin-dopamin antagonis yang tersedia saat ini. Karena efek kerjanya yang parsial agonis pada D₂, efek samping EPS dan hiperprolaktinemiannya hampir tidak ada. Aripiprazol juga berefek parsial agonis pada 5HT. Efeknya pada 5HT lebih kuat bila dibandingkan dengan efek antagonisnya terhadap 5HT tetapi kurang kuat bila dibandingkan dengan terhadap D₂. Efek sedasi aripiprazol juga kurang karena ia bersifat antagonis lemah pada kolinergik muskarinik M₁ dan histaminergik-H₁. Aripiprazol tidak meningkatkan berat badan dan hubungannya dengan dislipidemia atau resistensi insulin sangat minimal. Pasien dengan berat badan dan dislipidemia akibat obat antipsikotika lainnya dapat diganti dengan aripiprazol. Jadi, risiko sindrom metabolik pada aripiprazol sangat rendah. Efek samping yang sering dijumpai yaitu akatisia. Obat benzodiazepin atau kolinergik dapat mengatasi akatisia tersebut. Dosis aripiprazol yaitu antara 10-30 mg/hari.

Aripiprazol oral tersedia dalam bentuk tablet, cairan, dan tablet disintegrasi. Aripiprazol juga tersedia dalam bentuk injeksi jangka pendek yang digunakan untuk pasien gaduh gelisah. Selain itu, aripiprazol juga tersedia dalam bentuk injeksi jangka panjang yang diberikan setiap empat minggu. (Elvira & Hadisukanto, 2021)

g. Ziprasidon

Merupakan kombinasi antagonis 5-HT_{2A} dan reseptor D₂, tanpa gejala ekstrapiramidal, antimuskarinik, anti- α_1 , atau antihistaminergik (Elvira & Hadisukanto, 2021).

2.5 Terapi nonfarmakologi

a. Terapi Kejang Listrik

Dapat juga digunakan untuk mengontrol dengan cepat beberapa psikosis akut. Beberapa pasien skizofrenia yang tidak merespon dengan obat dapat membaik dengan metode ini (Elvira & Hadisukanto, 2021).

b. Terapi Psikososial

Terapi utama skizofrenia adalah farmakologi sedang terapi psikososial bersifat suportif yang bermanfaat untuk terapi jangka Panjang. Pasien didekati dengan lembut, penuh empati dan

komunikasi yang baik amat diperlukan (Elvira & Hadisukanto, 2021).

2.6 Skizofrenia Resisten Pengobatan

Skizofrenia resisten pengobatan mengacu pada penderita skizofrenia yang terus memiliki gejala dan hasil yang buruk meskipun pengobatan. Definisi lain yaitu kegagalan mendapat respon adekuat dari pasien walaupun sudah diberi dua antipsikotik yang berbeda atau lebih dengan dosis yang dianjurkan (C Frederick *et al.*, 2019). Bagi pasien dengan kriteria diagnostik skizofrenia yang resistan terhadap pengobatan, tanggungan ekonomi yang dihadapi akan lebih besar karena jangka perawatan, kualitas hidup 20% lebih buruk, dan lebih sulit dalam berkontribusi dimasyarakat daripada orang-orang dengan diagnosis skizofrenia yang tidak resisten terhadap pengobatan (P Morrison *et al.*, 2018).

Menurut Kane *et al.*, 1988 kriteria dari SRP terdapat 2 periode pengobatan dengan obat antipsikotik yang berbeda dengan dosis yang cukup. Setiap periode berlangsung paling tidak empat minggu dan tidak terjadi 20% penurunan dari gejala. Patofisiologi terjadinya SRP antara lain. Hipersensitivitas dopamin, hipotesis hiperdopaminergik dan normodopaminergik subtype, variasi genetik. hipotesis glutamat, serta inflamasi dan stress oksidatif

2.7 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

PANSS adalah skala medis yang digunakan untuk mengukur tingkat keparahan skizofrenia. PANSS terdiri dari 30 pertanyaan yang dapat diselesaikan dalam 45-50 menit

PANSS mempunyai 3 komponen: Positif (P), Negatif (N), dan Kognitif atau *General Psychopathology* (G). Gejala positif contohnya seperti delusi, halusinasi, dan pikiran yang kacau. Gejala negative seperti defisit kognitif, afektif, dan fungsi sosial. General Psychopathology seperti disorientasi, atensi buruk, dan *social avoidance*.. (Shankar *et al.*, 2007)

Table 1: Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)		
Positive (p)	Negative (n)	Cognitive or general psychopathology (g)
P1. delusions	N1. Blunted affect	G1. somatic concern
P2. conceptual disorganization	N2. emotional withdrawal	G2. anxiety
P3. hallucinatory behavior	N3. poor rapport	G3. guilt feelings
P4. excitement	N4. passive / apathetic social withdrawal	G4. tension
P5. grandiosity	N5. difficulty in abstract thinking	G5. mannerism and posturing
P6. suspiciousness / persecution	N6. lack of spontaneity and flow of conversation	G6. depression
P7. hostility	N7. stereotyped thinking	G7. motor retardation
		G8. uncooperativeness
		G9. unusual thought content
		G10. disorientation
		G11. poor attention
		G12. lack of judgment and insight
		G13. disturbing of volition
		G14. poor impulse control
		G15. preoccupation
		G16. active social avoidance

Gambar 1. PANSS (Shankar, G., & Nate, C. 2007)

Dari 30 pertanyaan yang dijawab, diinterpretasikan oleh ahli. Jika absen/tidak ada diberi skor +1, jika minimal diberi skor +2, jika ringan diberi skor +3, jika sedang diberi skor +4, jika sedang-berat diberi skor +5, jika parah diberi skor +6, jika ekstrim diberi skor +7. Skor kemudian dihitung total dan diinterpretasi:

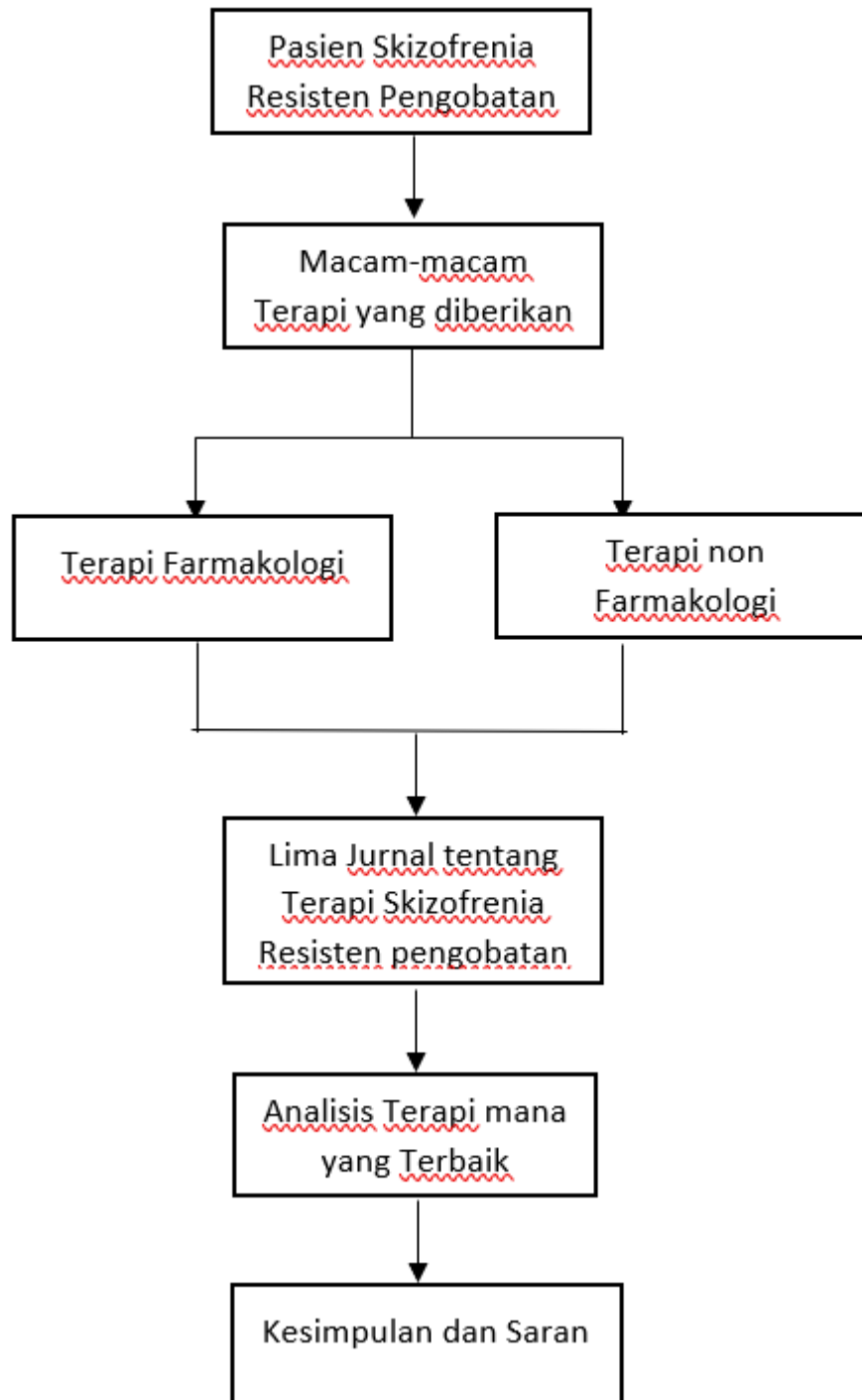
- A. Skor <58 Tidak terindikasi Skizofrenia
- B. Skor 58-74: Skizofrenia ringan
- C. Skor 75-94: Skizofrenia sedang



D. Skor 95-115: *Markedly ill*

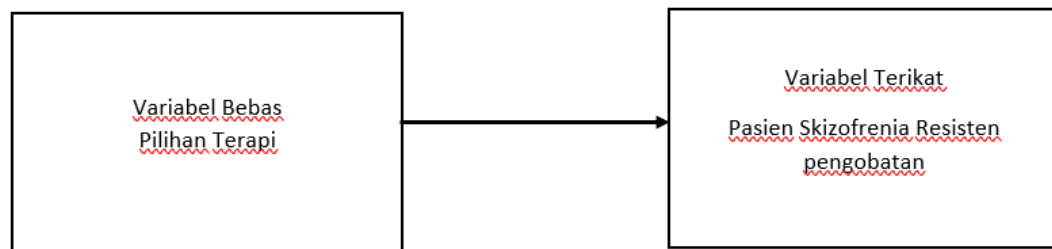
E. Skor >115: *Severely ill*

2.8 Kerangka Teori



Gambar 2. Kerangka Teori

2.9 Kerangka Konsep



Gambar 3. Kerangka Konsep

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Peneliti menggunakan metode scoping review untuk beberapa jurnal yang membahas mengenai pilihan terapi yang dapat digunakan pada pasien skizofrenia resisten pengobatan. Peneliti akan mengeksplorasi informasi dari literatur-literatur yang ditemukan melalui sistem abstraksi, analisis, dan sintesis data.

Scoping Review bertujuan untuk memetakan dari suatu konsep penting di suatu area riset dan berasal dari suatu bukti yang tersedia (Mays, 2001). Menurut Hillary et al., (2007) Terdapat 4 alasan kenapa scoping review digunakan:

1. Untuk memeriksa tingkat kedalaman, kejangkauan, dan sifat dari suatu topik riset.
2. Sebagai prekonsep apakah perlu atau bisa dilakukan sistematik review
3. Untuk merangkum dan mendiskusikan penemuan penelitian.
4. Untuk melihat apakah ada celah di literatur sekarang.

Sementara peneliti sendiri menggunakan scoping review untuk melihat dan merangkum jurnal terapi tentang Schizophrenia Resisten Pengobatan.

Tahapan untuk scoping review adalah (Hillary et al. 2007):

Stage 1: Mengidentifikasi pertanyaan penelitian

Stage 2: Mengidentifikasi penelitian yang relevan

Stage 3: Menyeleksi hasil penelitian

Stage 4: Membuat tabel/bagan penelitian

Stage 5: Merangkum, menyusun dan melaporkan hasil

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan data yang diperoleh dari PubMed pada bulan januari tahun 2023.

3.3 Populasi dan Subjek Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah pasien skizofrenia dengan riwayat resistensi. semua pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi eksklusi akan dimasukan.

3.3.1 Kriteria inklusi literatur:

1. Membahas pilihan terapi pada pasien Skizofrenia dengan resisten pengobatan.
2. Memiliki akses teks terbuka secara penuh dan gratis
3. Data berasal dari pengambilan dalam kurun waktu 5 tahun terakhir, yaitu pada tahun 2017-2022.

3.3.2 Kriteria eksklusi literatur

1. Artikel tidak lengkap

3.4 Variabel

Pada penelitian ini terdapat 2 jenis variabel yaitu:

1. Variabel Bebas

Jenis terapi pasien skizofrenia resisten pengobatan

2. Variabel Terikat

Pasien skizofrenia resisten

3.5 Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian yang digunakan mengambil data yaitu:

1. Laptop beserta internet dengan koneksi yang memadai untuk mencari literatur melalui beberapa database.
2. *Microsoft word* dan *Microsoft Excel* serta alat tulis
3. Database yang digunakan yaitu: PubMed dan ScienceDirect

3.6 Cara Pengumpulan Data

Pengumpulan data penelitian ini didapatkan dengan mencari literatur-literatur dengan menggunakan kata kunci yang ditentukan sebelumnya melalui metode PICO

1. *P (Population)* menunjukan unit analisis yang akan diteliti. populasi penelitian ini adalah pasien skizofrenia resisten pengobatan.
2. *I (Intervention)* Salah satu pilihan terapi yang dapat digunakan pada pasien skizofrenia resisten pengobatan
3. *C (Comparison)* Pilihan terapi lain yang dapat digunakan pada pasien skizofrenia resisten pengobatan

4. O (*Outcome*) Hasil yang diinginkan dari penelitian ini adalah respon positif dari pengobatan pada pasien skizofrenia resisten pengobatan.

Berdasarkan PICO tersebut, dikembangkanlah kata-kata kunci yang membantu dalam pencarian literatur melalui pangkalan data.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

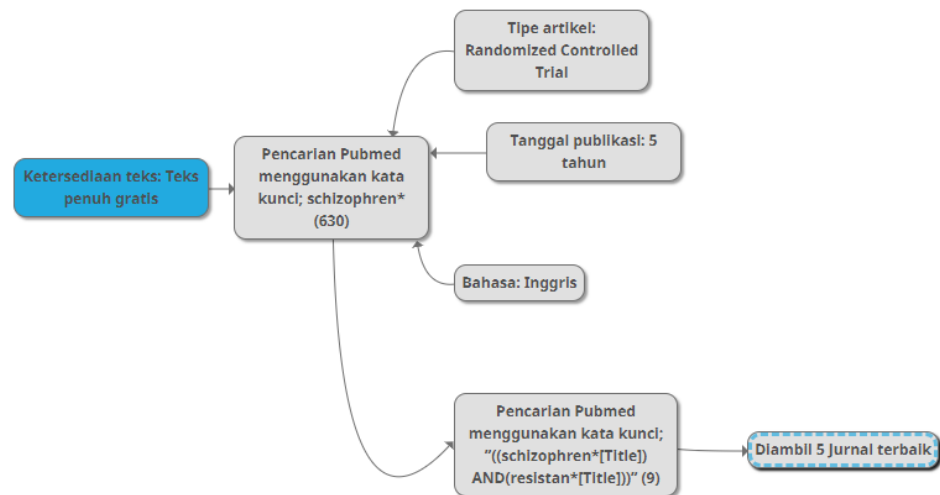
4.1 Hasil

4.1.1 Pencarian Jurnal

Pada penelitian kali ini pencarian jurnal dilakukan berdasar PICO yang telah ditetapkan pada bab sebelumnya. Proses pencarian dilakukan di dua *website* yaitu Pubmed dan ScienceDirect.

Pencarian pertama dilakukan pada situs Pubmed menggunakan kata kunci ”((schizophren*[Title]) AND(resistan*[Title]))” dan dilakukan penyaringan data sebagai berikut:

- Ketersediaan teks: Teks penuh gratis
- Tipe artikel: Randomized Controlled Trial
- Tanggal publikasi: 5 tahun



Gambar 1. Pencarian Jurnal

Lalu ditemukan sembilan jurnal yang memenuhi kriteria. Setelah dilakukan review singkat mengenai jurnal tersebut, dipilih sebanyak lima jurnal dengan rincian sebagai berikut:

1. Cognitive behavioural therapy in clozapine-resistant schizophrenia (FOCUS): an assessor-blinded, randomised controlled trial

Penulis: Anthony P Morrison, Melissa Pyle, Andrew Gumley, Matthias Schwannauer, Douglas Turkington, Graeme MacLennan, John Norrie,

Jemma Hudson, Samantha E Bowe, Paul French, Rory Byrne, Suzy Syrett, Robert Dudley, Hamish J McLeod, Helen Griffiths, Thomas R E Barnes,

Linda Davies, David Kingdon, on behalf of the FOCUS trial group

Tahun: 2018

Link DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30184-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30184-6)

2. Effect of add-on alpha lipoic acid on psychopathology in patients with treatment-resistant schizophrenia: a pilot randomized double-blind placebo-controlled trial

Penulis: Archana Mishra, K. H. Reeta, Sudhir Chandra Sarangi, Rituparna Maiti, Mamta Sood

Tahun: 2022

Link: DOI: <https://doi.org/10.1007/s00213-022-06225-2>

3. Efficacy of Intensive Cerebellar Intermittent Theta Burst Stimulation (iCiTBS) in Treatment-Resistant Schizophrenia: a Randomized Placebo-Controlled Study

Penulis: Preeti Chauhan, Shobit Garg, Sai Krishna Tikka, Sumit Khattri

Tahun: 2021

Link: DOI: <https://doi.org/10.1007/s12311-020-01193-9>

4. Escitalopram augmentation improves negative symptoms of treatment-resistant schizophrenia patients – A randomized controlled trial

Penulis: Ning Ding, Zhiqiang Li, Zengxun Liu

Tahun: 2019

Link: DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.05.030>

5. Lurasidone Improves Psychopathology and Cognition in Treatment-Resistant Schizophrenia

Penulis: Herbert Y. Meltzer, MD, Daniel B. Share, MS, Karu Jayathilake, MS, Ronald M. Salomon, MD, and Myung A. Lee, MD

Tahun: 2020

Link: DOI: 10.1097/JCP.0000000000001205

4.1.2 Metode Penelitian

Tinjauan *scoping review* dilakukan dengan mengidentifikasi dan mengevaluasi studi-studi yang relevan dari jurnal-jurnal yang terdaftar dalam basis data terpercaya seperti PubMed, ScienceDirect. Pencarian dilakukan dengan menggunakan kata kunci yang relevan seperti menggunakan kata kunci “((schizophren*[Title]) AND(resistan*[Title]))”. Kriteria inklusi dan eksklusi diterapkan untuk menyeleksi studi-studi yang sesuai dengan tujuan penelitian.

4.1.3 Temuan dari Tinjauan *Scoping Review*

Setelah melakukan tinjauan *scoping review*, kami berhasil mengidentifikasi berbagai studi yang relevan dengan pilihan terapi untuk mengelola skizofrenia

resisten pengobatan. Berikut adalah beberapa temuan dari studi-studi yang telah dipublikasikan:

a. Cognitive Behavioural Therapy (CBT)

Studi yang dilakukan oleh Rathod *et al.* (2013) menemukan bahwa Cognitive Behavioural Therapy (CBT) dapat memberikan manfaat yang signifikan bagi pasien dengan skizofrenia resisten pengobatan. Terapi ini membantu dalam mengatasi gejala-gejala negatif dan meningkatkan fungsi sosial pada pasien SRP.

Menurut Suma *et al.*, (2023) psikoterapis yang menggunakan Terapi Perilaku Kognitif (CBT) melakukan personalisasi dan menyesuaikan terapi sesuai dengan kebutuhan khusus dari setiap pasien. Langkah pertama adalah melakukan penilaian terhadap pasien dan memulai pengembangan konseptualisasi individual tentang dirinya. Konseptualisasi berdasarkan model CBT dibangun dari sesi ke sesi dan dibagikan dengan pasien pada waktu yang tepat di sesi terapi lebih lanjut. Pendekatan terhadap terapi dijelaskan sangat awal pada awal terapi. Masalah yang ingin diatasi dalam terapi dan tujuan terapi ditentukan secara kolaboratif dalam sesi pertama atau kedua. Masalah-masalah yang mendesak dikerjakan terlebih dahulu.

Struktur dari setiap sesi: Setiap sesi selalu dimulai dengan pembaruan singkat dan pemeriksaan suasana hati. Hal ini diikuti dengan menghubungkan dengan sesi sebelumnya untuk membangun kelanjutan. Agenda tentang apa yang akan dibicarakan dalam sesi ditetapkan secara kolaboratif, dan pekerjaan rumah yang harus dilakukan oleh pasien antara sesi-sesi *direview* sebelum masuk ke

pembahasan masalah apa pun. Masalah-masalah dalam agenda dibicarakan dengan memberikan umpan balik dan ringkasan. Sesi berakhir dengan menetapkan pekerjaan rumah lebih lanjut dan ringkasan akhir.

b. Alpha Lipoic Acid (ALA) sebagai Terapi Tambahan

Penelitian yang dilakukan oleh Singh *et al.* (2008) menunjukkan bahwa *alpha lipoic acid* (ALA) sebagai terapi tambahan dapat memperbaiki gejala psikopatologi pada pasien dengan skizofrenia resisten pengobatan. Terapi ini menjanjikan sebagai pendekatan potensial untuk meningkatkan respons terhadap pengobatan pada pasien SRP.

Menurut Nguyen *et al.*, (2022) *Alpha Lipoid Acid* (ALA) dapat menurunkan stres oksidatif pada sel sehingga dapat mengobati penyakit kronis yang menghasilkan banyak stress oksidatif, seperti diabetes mellitus. Penelitian menurut Deslauriers *et al.*, (2014) menunjukkan bahwa ALA memiliki potensi sebagai efek antipsikotik pada hewan coba yang mengalami schizophrania.

Efek samping ALA biasanya jarang dan dapat termasuk: diare, ruam kulit (Wadiet *et al.*, 2012)

c. Intensive Cerebellar Intermittent Theta Burst Stimulation (iCiTBS)

Penelitian yang dilakukan oleh Chauhan *et al.* (2021) menemukan bahwa Intensive Cerebellar Intermittent Theta Burst Stimulation (iCiTBS) dapat membantu mengelola gejala skizofrenia resisten pengobatan. Stimulasi ini

menunjukkan efektivitas dalam mengurangi gejala-gejala positif dan negatif pada pasien SRP.

Menurut Schmahmann *et al.*, (2018) pada pasien schizoprenia ditemukan gangguan pada cerebellar sehingga menyebabkan defisit kognitif dan afektif. iCiTBS dihipotesiskan dapat memperbaiki gangguan pada cerebellar ini sehingga dapat mengurangi gejala dari skizofrenia.

d. Escitalopram *Augmentation*

Escitalopram meningkatkan aktivitas serotonergic dengan cara berikatan dengan bagian *orthosteric* dari serotonin transporter (SERT), bagian yang sama dengan endogen 5-HT sehingga dapat menghambat *re-uptake* serotonin ke neuron presinaps. (Harmet et al., 2017).

Efek samping dari escitalopram adalah terjadinya disfungsi ereksi, penurunan libido, mulut kering (Harmet et al., 2017)

Hasil dari penelitian Zhang *et al.* (2019) menunjukkan bahwa augmentasi dengan escitalopram dapat memperbaiki gejala negatif pada pasien skizofrenia resisten pengobatan. Terapi ini menjanjikan sebagai pendekatan untuk meningkatkan kualitas hidup dan fungsi sosial pada pasien SRP.

Penelitian Ding *et al.*, (2018) menghipotesiskan bahwa escitalopram *Augmentation* dapat berperan sebagai antiinflamasi, sehingga dapat meningkatkan kualitas dari pasien schizoprenia yang resisten terhadap pengobatan.

e. Lurasidon

Penelitian Nasrallah *et al.* (2013) menunjukkan bahwa lurasidone dapat memberikan manfaat dalam mengelola gejala psikopatologi dan kognisi pada pasien dengan skizofrenia resisten pengobatan.

Lurasidon merupakan golongan atipikial psikotik yang memiliki efek farmakologis yang mirip dengan clozapine. Untuk itu, lurasidone dapat menjadi alternatif terapi jika clozapine tidak dapat digunakan.

Lurasidon bekerja dengan cara mempengaruhi reseptor dopamine dan serotonin. Lurasidone merupakan antagonis penuh di dopamine D2 dan reseptor serotonin 5-HT_{2A} dan 5-HT₇.

Lurasidon memiliki efek samping paling sering adalah mual, akathasia, somnolen, dan sedasi.

4.2 Diskusi Temuan

Hasil tinjauan *scoping review* ini menunjukkan bahwa terdapat beberapa pilihan terapi yang menjanjikan dalam mengelola skizofrenia resisten pengobatan. *Cognitive Behavioural Therapy* (CBT), *alpha lipoic acid* (ALA) sebagai terapi tambahan, *Intensive Cerebellar Intermittent Theta Burst Stimulation* (iCiTBS), *escitalopram augmentation*, dan lurasidon adalah beberapa terapi yang telah diteliti dan menunjukkan efektivitas dalam mengurangi gejala dan meningkatkan kualitas hidup pasien SRP.

Tabel 2. Perbandingan Lima Jurnal

	Cognitive Behavior Therapy	Alpha Lipoic Acid (ALA)	Intensive Cerebellar Intermittent Theta Burst Stimulation (iCiTBS)	Escitalopram add-on	Lurasidon
Partisipan	487	20	36	91	67
Desain studi	Prospektif, Randomized, open trial with masked evaluation of outcome	Randomized double-blind placebo-controlled parallel design trial	Randomized rater blinded placebo control study design	Randomized, double blind, placebo-controlled	Randomized, double-blind, 24-week trial
Waktu dan Lokasi	1 Januari 2013- 31 Mei 2015. 5 tempat Inpatient Health Hospital di Inggris.	Maret 2020 – November 2021. All India Institute of Medical Science (AIIMS), New Delhi, India	15 Mei 2019 – 15 Mei 2020. Shri Guru Ram Rai Institute of Medical and Health Sciences, 248001, Uttarakhand, India	1 Agustus 2016 – 1 Maret 2017. Shandong Mental Health Center, China.	October 2011 – Juli 2015. Nashville, Tennessee dan the institutional review board of Northwestern University Feinberg School of Medicine for Chicago, Illinois, USA.
Jenis Terapi	Non Farmakoterapi	Farmakoterapi	Non Farmakoterapi	Farmakoterapi	Farmakoterapi
Keuntungan Terapi	Memiliki efek samping lebih sedikit dibandingkan dengan pengobatan farmakoterapi	memperbaiki metabolisme sel dan menurunkan oksidatif stress.	Tidak memiliki efek samping mayor	Meningkatkan kognisi dan fungsi otak	Efektivitas hampir sama dengan obat skizofrenia lini pertama.
Kerugian Terapi	Memerlukan motivasi yang konsisten dari pasien untuk rutin menghadiri sesi psikoterapi	Tidak dapat digunakan sebagai monoterapi pada pasien Skizofrenia Resisten Pengobatan	Hasilnya lebih buruk dari kontrol	Meningkatkan risiko terjadi disfungsi ereksi	Memiliki risiko terjadi gagal jantung pada pasien obese
Perbandingan terapi	CBT + TAU vs TAU	ALA vs Placebo	iCiTBS vs kontrol	Escitalopram vs Placebo	Lurasidone 80 mg/d vs Lurasidone 240 mg/d
Waktu penelitian	36 minggu	8 minggu	2 minggu	8 minggu	24 minggu
Hasil Penelitian	PANSS TOTAL ↓ 2,4	SAPS: 41,5 Mann-whitney U, (p-value= 0,780) SANS: 17,0 Mann-whitney U, (p-value= 0,021).	PANSS TOTAL ↑3	PANSS TOTAL ↓5	PANSS TOTAL ↓ 12,7(80 mg/d), ↓ 14,1 (240 mg/d)
Biaya yang dikeluarkan pasien perbulan	Rp.2.000.000,00	Rp.264.000,00	Rp.30.210.000,00	Rp.180.000,00	Rp.22.706.000,00
Ketersediaan terapi di Indonesia	Ada	Ada	Ada	Ada	Ada

Tabel 2. Perbandingan Lima Jurnal

4.3 Pembahasan

4.3.1 Cognitive Behavior Therapy (CBT)

PANSS outcomes after removing participants who discontinued clozapine due to side effects

	CBT (N=242)	TAU (N=245)	Mean difference	95% CI	P Value
PANSS total					
Baseline	82.8 (14.0); 226	82.8 (13.7); 222			
9 months	75.6 (15.5); 204	77.1 (14.0); 203	-1.84	(-4.27 to 0.58)	0.14
21 months	73.1 (16.8); 195	73.8 (14.8); 196	-1.05	(-3.53 to 1.43)	0.41

Gambar 2. Hasil Jurnal Cognitive behavioural therapy in clozapine-resistant schizophrenia (FOCUS): an assessor-blinded, randomised controlled trial

Pada penelitian ini ditemukan bahwa penurunan PANSS total setelah 9 bulan terapi CBT + TAU lebih tinggi dibandingkan dengan terapi TAU (*treatment*

as usual) (7,2 vs 5,7. beda skor = 2,5). Tetapi setelah terapi 21 bulan penurunan skor PANSS total CBT+TAU dengan TAU makin mendekati (9,7 vs 9. Beda skor = 0,7).

4.3.2 Alpha Lipoid Acid (ALA)

Variable	Placebo group (n = 9)				ALA group (n = 10)				Difference between groups Δ placebo vs. Δ ALA	
	Baseline	Follow-up	Mean diff Δ (95%CI)/ z statistic	P value ^s	Baseline	Follow-up	Mean diff Δ (95%CI)/ z statistic	P value ^s	Mean diff Δ (95%CI)/ Mann- Whitney U	P value [#]
SAPS	60.5	56	- 2.53	0.011	61.5	56	- 2.83	0.005	41.5	0.780
(Total)	(9 to 79)	(9 to 74)			(37 to 89)	(33 to 79)				
SANS	63.5	57.0	- 2.68	0.007	60.5	48	- 2.81	0.005	17.0	0.021
(Total)	(40 to 91)	(33 to 79)			(32 to 67)	(25 to 57)				

Gambar 3. Hasil jurnal Effect of add-on alpha lipoic acid on psychopathology in patients with treatment-resistant schizophrenia: a pilot randomized double-blind placebo-controlled trial

Pada *scale for the assessment of positive symptoms* (SAPS) didapatkan hasil perbedaan rata-rata placebo dibandingkan dengan ALA sebesar: *Mann-Whitney* U=41,5 (*p-value* = 0,780).

Pada skor *scale for the assessment of negative symptoms* (SANS) didapatkan hasil perbedaan rata-rata placebo dibandingkan dengan ALA sebesar: *Mann-Whitney* U=17,0 (*p-value* = 0,021).

Hal ini berarti bahwa terdapat peningkatan perbaikan lebih tinggi ditemukan pada SANS dibandingkan dengan kontrol. Sementara itu, tidak terdapat perbedaan signifikan pada SAPS dibandingkan kontrol.

4.3.3 Intensive Cerebellar Intermittent Theta Burst Stimulation (iCiTBS)

Supplementary material

Supplementary Table 1: Interaction effect of intervention between Active (rTMS) and Sham (Control) Groups (*Per protocol analysis*) across pretreatment phase (0 day), end of 10th Session (7 days) and 2 weeks post TBS treatment (21 days) using mixed model analysis (N=30)

Variables		A Mean ± SD	B Mean ± SD	C Mean ± SD	F	P	Schwarz's Bayesian Criterion
PANSS-PS	Active (N=16)	21.38±2.55 3	18.88±3.18 1	16.69±3.554	.158	.854	395.03
	Sham (N=14)	20.36±2.34 1	17.64±1.73 7	15.93±1.685			
PANSS-NS	Active (N=16)	27.25 ±3.679	24.75±4.13 9	23.38±4.617	1.19 1	.311	450.47
	Sham (N=14)	26.79±2.51 7	22.93±2.64 5	21.07±1.979			
PANSS-GS	Active (N=16)	43.38 ± 6.652	38.25± 7.425	34.88 ± 6.994	5.43 6	.007 *	499.23
	Sham (N=14)	44.93 ± 4.906	37.79± 3.534	31.86 ±3.371			
PANSS TOTAL	Active (N=16)	92.00± 9.367	81.88 ± 10.726	74.94 ± 12.678	3.19 9	.048	583.76
	Sham (N=14)	92.07± 7.385	78.36 ± 4.361	68.86±2.34 9			

Gambar 4. Hasil jurnal *Efficacy of Intensive Cerebellar Intermittent Theta Burst Stimulation (iCiTBS) in Treatment-Resistant Schizophrenia: a Randomized Placebo-Controlled Study*

Gambar: A= sebelum pengobatan, B= 10 hari setelah pengobatan, C= 2 minggu setelah pengobatan. Active= iCiTBS, Sham = kontrol.

Penurunan skor PANSS total pada pasien dengan iCiTBS setelah 2 minggu pengobatan adalah = $(92-74,94=17,06)$

Penurunan skor PANSS total pada pasien kontrol setelah 2 minggu pengobatan adalah = $(92,07-68,86=23,21)$.

Dapat disimpulkan bahwa penurunan skor PANSS total pada pasien kontrol setelah 2 minggu pengobatan lebih tinggi daripada pasien dengan terapi iCiTBS

4.3.4 Escitalopram Augmentation

Table 2

PANSS Changes in both patient groups (add-on escitalopram or placebo) at baseline and week 8.

PANSS	Time	Escitalopram	Placebo	P
Total	Baseline	88.8 ± 11.9	85.6 ± 13.4	0.008
	Week 8	78.5 ± 10.1	80.7 ± 12.9	
	Reduction	10.3 ± 2.9*	5.0 ± 2.8	

Gambar 5. Hasil jurnal Escitalopram augmentation improves negative symptoms of treatment resistant schizophrenia patients – A randomized controlled trial

Terdapat penurunan skor PANSS total pada pasien dengan escitalopram setelah minggu kedelapan sebesar $(88,8-78,5=10,3)$.

Terdapat penurunan skor PANSS total pada pasien dengan Placebo setelah minggu kedelapan sebesar $(85,6-80,7= 5,0)$.

Dapat disimpulkan bahwa penurunan skor PANSS total pada pasien dengan escitalopram lebih tinggi dibandingkan placebo (10,3 vs 5,0).

4.3.5 Lurasidon

Assessment	Time	LS-Mean (SE)		LS-Mean	
	Point	80 mg	240 mg	Diff (SE)	P
<u>PANSS Total</u>	Baseline	81.8(1.3)	82.4 (1.3)	0.6 (1.8)	0.74
	6 Week	73.0(1.3)	76.1 (1.4)	3.0 (2.0)	0.13
	12 <u>week</u>	69.4(1.5)	69.6 (1.5)	0.2 (2.1)	0.91
	24 <u>week</u>	69.1(1.5)	68.3(1.5)	-0.7 (2.1)	0.73

Gambar 6. Hasil jurnal Lurasidone Improves Psychopathology and Cognition in Treatment-Resistant Schizophrenia

Pada lurasidon dosis 80 mg setelah 24 minggu, terdapat penurunan skor PANSS total sebesar: $(81,8 - 69,1 = 12,7)$

Pada lurasidon dosis 240 mg setelah 24 minggu, terdapat penurunan skor PANSS total sebesar: $(82,4 - 68,3 = 14,1)$

Dari hasil didapatkan bahwa dosis lurasidon 240 mg lebih tinggi tingkat penurunan skor PANSS total dibandingkan dengan dosis 80 mg meskipun hanya berbeda sedikit (14,1 vs 12,7)

4.4 Hasil Analisis

Tabel 3. Perbandingan Terapi Terbaik (escitalopram) vs *gold standard*

	Mekanisme Kerja	Ketersediaan di Indonesia	Harga per butir	Manfaat	Efek samping	Kelas obat	Kontraindikasi	Penurunan PANSS score
Escitalopram <i>augmentation</i>	Meningkatkan aktivitas serotonergik dengan cara berikatan di bagian orthosterik dari serotonin transporter (SERT)	Tersedia (tidak ada di fornasi tetapi ada di e-katalog)	\$0.26 – \$1.12	Menurunkan kadar IL-6 menurunkan inflamasi, menurunkan stres oksidatif.	Emesis, mulut kering	<i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI)</i>	Pasien dengan hipersensitivitas escitalopram. Penggunaan dengan pimozide.	10 poin dalam 8 minggu
Klozapin (<i>gold standard</i>)	Memblokir reseptor serotonin 5-HT _{2A} /5-HT _{2C} dan reseptor dopamine D ₁₋₄ .	Tersedia (faskes TK 2,3)	\$2.19 – \$4.42	<i>Gold Standard</i> untuk Pasien Skizofrenia Resisten Pengobatan	Mempermudah risiko terjadi infeksi, peningkatan denyut jantung, neutropenia, hipotensi ortostatik, tremor.	<i>Atypical antipsychotics</i>	Pasien dengan reaksi hipersensitivitas clozapine (neutropenia, orthostatic hypotension, seizures, myocardia, dementia)	22 poin dalam 4 minggu

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Terapi alternatif yang dapat diberikan ke pasien Schizophrenia Resisten Pengobatan adalah *Cognitive Behavior Therapy*, *Alpha Lipoic Acid* (ALA), escitalopram *add-on*, dan lurasidone.

Dari kelima jurnal yang ditelaah, ditemukan hasil:

a. Terapi dengan menggunakan escitalopram *augmented* (Penurunan 5 PANSS total dalam 8 minggu dibandingkan placebo).

b. Lurasidon (Penurunan 12.7 PANSS total dalam 24 minggu dengan dosis 80mg, penurunan 14.1 PANSS total dalam 24 minggu dengan dosis 240 mg).

c. Pemberian iCiTBTS malah memberikan efek yang lebih buruk dibandingkan placebo (skor PANSS total iCiTBTS lebih tinggi 3 dibandingkan dengan placebo).

d. Pemberian ALA menyebabkan gejala negatif (SANS) skizofrenia berkurang (*Mann-Whitney U* = 17, *p-value* = 0,021)). Sementara untuk gejala positif masih belum dapat disimpulkan karena *p-value* = 0,78 (lebih dari 0,05)

e. Pada terapi *cognitive behavior therapy* (CBT)+TAU terdapat penurunan skor PANSS yang lebih tinggi dibandingkan kontrol (TAU) pada sembilan bulan pertama pengobatan (75,6 vs 77,1). Namun, setelah dilakukan pengobatan selama 21 bulan skor PANSS total CBT dengan TAU mirip (73,1 vs 73,8).

5.2 Saran

Pemberian iCiTBTS untuk pasien Skizorefnia Resisten Pengobatan (SRP) tidak dianjurkan karena tidak menurunkan *outcome* PANSS total dibandingkan dengan placebo. Pemberian lurasidon atau escilatopram *augmented* dapat dijadikan sebagai alternatif terapi pada pasien SRP karena dapat menurunkan PANSS paling tinggi dibandingkan dengan kelima jurnal pengobatan SRP diatas. Namun, perlu diperhatikan juga harga obat karena menurut e-katalog (2023) escilatopram *augmented* harganya lebih murah (Rp180.000,00) dibandingkan dengan lurasidone (Rp22.706.000,00).

DAFTAR PUSTAKA

- Association, A. P. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition: DSM-5*.
- Arksey, H., & O'Malley, L. (2005). Scoping studies: Towards a methodological framework. *International Journal of Social Research Methodology*, 8(1), 19–32.
<https://doi.org/10.1080/1364557032000119616>
- Alex, K. D. & Pehek, E. A. Pharmacologic mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission. *Pharm. Ther.* 113, 296–320 (2007).
- Azhar Y, Shaban K. Lurasidone. [Updated 2022 Nov 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan
- Chand SP, Kuckel DP, Huecker MR. Cognitive Behavior Therapy. [Updated 2023 May 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.
- Chauhan, P., Garg, S., Tikka, S. K., & Khattri, S. (2021). Efficacy of Intensive Cerebellar Intermittent Theta Burst Stimulation (iCiTBS) in Treatment-Resistant Schizophrenia: a Randomized Placebo-Controlled Study. *Cerebellum* (London, England), 20(1), 116–123.
<https://doi.org/10.1007/s12311-020-01193-9>
- Ding, N., Li, Z., & Liu, Z. (2018). Escitalopram augmentation improves negative symptoms of treatment resistant schizophrenia patients - A randomized controlled trial. *Neuroscience letters*, 681, 68–72.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.05.030>
- Elvira, S. D., & Hadisukanto, G. (2021). *Buku Ajar Psikiatri*. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Katona, C., Hansen, T., & Olsen, C. K. (2012). A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive

disorder. *International clinical psychopharmacology*, 27(4), 215–223.
<https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e3283542457>

Landy K, Rosani A, Estevez R. Escitalopram. [Updated 2022 Oct 24]. In:
StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023
Jan-.

Mann SK, Malhi NK. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. [Updated
2023 Mar 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls
Publishing; 2023 Jan-.

Nasrallah, H. A., Silva, R., Phillips, D., Cucchiaro, J., Hsu, J., Xu, J., & Loebel,
A. (2013). Lurasidone for the treatment of acutely psychotic patients with
schizophrenia: a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *Journal
of psychiatric research*, 47(5), 670–677.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.01.020>

Nguyen H, Gupta V. Alpha-Lipoic Acid. [Updated 2022 Sep 26]. In: StatPearls
[Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.

Rathod S, Phiri P, Harris S, Underwood C, Thagadur M, Padmanabi U, Kingdon
D. Cognitive behaviour therapy for psychosis can be adapted for minority
ethnic groups: a randomised controlled trial. *Schizophr Res*. 2013
Feb;143(2-3):319-26. doi: 10.1016/j.schres.2012.11.007. Epub 2012 Dec
8. PMID: 23231878.

Shankar, G., & Nate, C. (2007). Positive and negative syndrome scale as a long-
term outcome measurement tool in patients receiving clozapine ODT: A
pilot study. *Pharmacy Practice (Granada)*.
[https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1885-
642X2007000100007](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1885-642X2007000100007)

Schmahmann JD. The cerebellum and cognition. *Neurosci Lett*. 2019;688:62–75.
doi: 10.1016/j.neulet.2018.07.005.

Singh, U., & Jialal, I. (2008). Alpha-lipoic acid supplementation and diabetes. *Nutrition reviews*, 66(11), 646–657.
<https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2008.00118.x> (Retraction published Nutr Rev. 2012 Aug;70(8):482)

Sadock, B. J., & Sadock, V. A. (2010). *Kaplan & Sadock Buku ajar Psikiatri Klinis Edisi 2*.

Stepnicki, P., Kondej, M., Kaczor, A. A. Current concepts and treatments of schizophrenia. *Molecules* 23, pii: E2087 (2018)