

## Analisis Efektivitas Terapi dan Biaya antara Haloperidol Kombinasi dengan Risperidon Kombinasi pada Terapi Skizofrenia Fase Akut

### *Analysis Therapeutic and Cost Effectiveness of Combination Therapy between Risperidone and Haloperidol on Acute Phase of Schizophrenia Patients*

Imaniar Ranti<sup>1\*</sup>, Andi Fauziyar Octaviany<sup>2</sup>, Sekar Kinanti<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Yogyakarta, Indonesia

<sup>2</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Yogyakarta, Indonesia

\*Email: [niarranti@gmail.com](mailto:niarranti@gmail.com); [imaniarranti@umy.ac.id](mailto:imaniarranti@umy.ac.id)

#### Abstrak

Skizofrenia merupakan gangguan jiwa berat dengan perjalanan penyakit terdiri dari fase akut, fase stabilisasi dan fase stabil. Pemilihan terapi yang tepat pada fase akut akan mempengaruhi prognosis pasien. Penggunaan antipsikotik haloperidol dan risperidon saat ini menjadi pilihan untuk terapi farmakologi skizofrenia. Penelitian ini dilakukan untuk mengkaji efektivitas terapi dan biaya antara haloperidol kombinasi dengan risperidon kombinasi pada terapi skizofrenia fase akut. Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain *pretest-posttest*, *non randomised*, *prospective*, dan *open label*. Total sampel 40 pasien skizofrenia fase akut di RSJ. Ghrasia Yogyakarta yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Analisis efektivitas terapi menggunakan nilai PANSS-EC dan analisis efektivitas biaya menggunakan diagram efektivitas biaya. Hasil penelitian nilai PANSS-EC *post*-terapi pada uji statistik *Mann-Whitney* antara kedua kelompok didapatkan nilai  $p=0.711$  yang berarti tidak terdapat perbedaan efektivitas terapi secara statistik. Hasil analisis biaya rata-rata yang dibutuhkan pasien pada kelompok haloperidol kombinasi adalah Rp 11.186,95 ± Rp 1.163,970, sedangkan kelompok risperidon kombinasi adalah Rp 31.191,40 ± Rp 8.545,114 yang dengan uji statistik *Mann-Whitney* didapatkan nilai  $p=0.010$  yang berarti haloperidol kombinasi lebih *cost-effective* dibanding risperidon kombinasi. Disimpulkan bahwa efektivitas terapi kombinasi haloperidol kombinasi sama dengan risperidon kombinasi, tetapi terapi haloperidol kombinasi lebih *cost-effective* dibanding risperidon kombinasi.

Kata kunci: Skizofrenia, Haloperidol kombinasi, Risperidon kombinasi, Efektivitas terapi dan biaya

#### Abstract

*Schizophrenia is a severe mental disorder that consists of three phase, there are acute phase, stabilization phase and stable phase. Selection of appropriate therapy in the acute phase will affect the patient's prognosis. The use of antipsychotic haloperidol and risperidone is a choice for pharmacological treatment of schizophrenia now. This study was conducted to assess the therapeutic and cost effectiveness between haloperidol combination with risperidone combination therapy of acute-phase schizophrenia. This study was an observational study with a pretest-posttest design, non-randomized, prospective, and open label. Total sample is 40 acute phase schizophrenia patients in the Ghrasia Psychiatric Hospital Yogyakarta, who meet inclusion and exclusion criteria. Analysis of therapeutic effectiveness using the PANSS-EC instrument and cost-effectiveness analysis using diagrams of cost effectiveness. The result of therapeutic effectiveness analysis were no statistically significant differences in PANSS-EC score post-treatment between two groups ( $p$  value = 0.711). The results of the cost-effectiveness analysis of the average cost in the haloperidol combination is Rp 11.186,95 ± Rp 1.163,970, while the risperidone combination is Rp 31.191,40 ± Rp 8.545,114. Based on the Mann-Whitney test ( $p$  value = 0.010), it's mean significant difference between the cost of Haloperidol combination therapy and Risperidone combination therapy. Concluded that the therapeutic effectiveness of haloperidol combination with risperidone combination is same, but the combination of haloperidol therapy is more cost-effective than risperidone combination.*

Key words: Schizophrenia; Haloperidol combination therapy; Risperidone combination therapy; Therapeutic and Cost effectiveness

## PENDAHULUAN

Salah satu gangguan kesehatan mental yang masih tergolong tinggi di Indonesia adalah Skizofrenia. Jumlah penyandang skizofrenia di Indonesia diperkirakan tiga sampai lima per 1000 penduduk,<sup>1</sup> yang artinya jika penduduk Indonesia sekitar 200 juta jiwa, maka diperkirakan sekitar 1 juta jiwa penyandang skizofrenia.<sup>2</sup>

*American Psychiatric Association* (APA) menyatakan bahwa perjalanan penyakit skizofrenia terdiri dari tiga fase yaitu fase akut, fase stabilisasi dan fase stabil,<sup>3</sup> sehingga sasaran terapi akan bervariasi tergantung pada fase dan keparahan penyakit.<sup>4</sup> Keberhasilan terapi pada fase akut memiliki pengaruh terhadap pemilihan talaksana selanjutnya serta prognosis pasien, sehingga diperlukan pemilihan terapi yang tepat pada fase ini. Sasaran terapi fase akut adalah mengurangi atau menghilangkan gejala psikotik dan meningkatkan fungsi normal pasien selama 7 hari pertama.<sup>5</sup>

Penatalaksanaan skizofrenia bisa menggunakan terapi farmakologi dan non farmakologi. Sesuai algoritma pengobatan, terapi pilihan pertama pada pengobatan fase akut pasien skizofrenia adalah antipsikotik atipikal (Klozapin, Olanzapin, Risperidon).<sup>6</sup> Hal ini dikarenakan efek samping yang ditimbulkan oleh obat antipsikotik atipikal minimal,<sup>7</sup> sedangkan penggunaan antipsikotik tipikal (Haloperidol, Klorpromazin, Flufenazin) memiliki risiko lebih besar terhadap timbulnya gejala ekstrapiramidal.<sup>8</sup> Akan tetapi terapi Haloperidol juga masih banyak digunakan pada pengobatan skizofrenia.<sup>9</sup> Penelitian lain juga menyebutkan bahwa pemilihan terapi skizofrenia tergantung dari gejala yang muncul, yaitu penggunaan

Haloperidol dan Chlorpromazin sebagai antipsikotik tipikal mampu menghilangkan gejala positif pada pasien skizofrenia, tetapi kurang efektif dalam menghilangkan gejala negative.<sup>10</sup> Penelitian lain menyebutkan bahwa Risperidone dan Olanzapine memiliki efektifitas yang baik dalam memperbaiki gejala negative.<sup>11</sup> Berdasarkan penelitian di RSJ Grhasia, penggunaan terapi kombinasi lebih sering dibandingkan dengan terapi tunggal.<sup>12</sup> Hal ini dikarenakan pada penggunaan obat antipsikotik sering menimbulkan efek samping berupa gejala ekstrapiramidal, sehingga diberikan obat Triheksifenidil untuk mengatasinya. Pola penggunaan Triheksifenidil lebih sering diberikan langsung bersama obat antipsikotik sebelum gejala ekstrapiramidal muncul.<sup>13</sup> Oleh karena itu hingga saat ini penelitian mengenai pemilihan obat antipsikotik terus dilakukan karena belum ada terapi yang benar-benar efektif dalam pengobatan skizofrenia, hal ini menjadi tantangan agar dapat mengoptimalkan hasil pengobatan pasien skizofrenia.

Masalah skizofrenia juga tidak hanya terbatas dibidang kesehatan, tetapi juga berpengaruh pada bidang ekonomi. Di Indonesia diketahui satu episode skizofrenia untuk mendapatkan satu kali perawatan dapat menghabiskan biaya total rata-rata sebesar Rp 1.817.466.<sup>4</sup> Di Amerika Serikat, biaya untuk menangani pasien skizofrenia diperkirakan 30 milyar dolar AS setiap tahunnya.<sup>14</sup> Sinaga (2007) menyebutkan bahwa beban ekonomi yang harus ditanggung oleh penyandang skizofrenia dan keluarganya ternyata cukup besar. Hal ini antara lain karena 50% penyandang skizofrenia tidak mampu bekerja, biaya pengobatan dan

perawatan yang memerlukan waktu jangka panjang, serta waktu anggota keluarga yang tersita untuk merawat penyandang skizofrenia ternyata mempengaruhi beban ekonomi keluarga.<sup>15</sup> Oleh karena itu, penanganan yang tepat pada kasus skizofrenia sangatlah penting, dimana pengobatan skizofrenia ini memerlukan pemantauan efektivitas, keamanan pengobatan, serta pertimbangan biaya karena dilakukan dalam jangka waktu yang panjang.

Penelitian ini bertujuan mengkaji efektivitas penggunaan Haloperidol kombinasi dibandingkan Risperidon kombinasi pada terapi fase akut skizofrenia, serta mengkaji efektivitas biaya pengobatan penyandang skizofrenia.

## **BAHAN DAN CARA**

Penelitian ini menggunakan metode observasional dengan desain pretest-posttest, *non-randomised*, prospektif, dan *open-label*. Total sampel adalah 40 pasien skizofrenia pada tahap perawatan intensif di rumah sakit psikiatri Grhasia Yogyakarta. Subjek penelitian dibagi menjadi 2 kelompok terapi yaitu kelompok haloperidol kombinasi dan kelompok risperidon kombinasi. Adapun kriteria inklusi penelitian ini adalah semua pasien yang didiagnosis dengan skizofrenia dengan gejala psikotik di fase akut. Kriteria eksklusi adalah pasien skizofrenia dengan cacat bawaan fisik, fungsi lisan gangguan, dan gangguan mental organik.

Analisis efektivitas terapi dinilai dengan PANSS-EC (*Positive and Negative Syndrome*

*Scale-Excited Component*). PANSS-EC adalah instrumen yang digunakan untuk menilai gejala positif dan gejala negative pada pasien skizofrenia. PANSS-EC terdiri dari lima komponen utama yaitu kegembiraan, ketegangan, permusuhan, kerjasama, dan kontrol impuls yang lemah. Penilaian PANSS-EC dimulai dari 1 (tidak ada) sampai dengan 7 (sangat parah); nilai berkisar antara 5 sampai 35. Jika nilai  $\geq 20$  maka berarti pasien memiliki gejala klinis dengan agitasi parah.<sup>16</sup> Pasien Skizofrenia fase akut akan pindah ke fase stabil jika nilai PANSS-EC  $\leq 15$ . Penilaian PANSS-EC dilakukan pada awal (pre-test) dan akhir (post-test) masa pengobatan.

Analisis efektivitas biaya dilakukan dengan menggunakan diagram efektivitas biaya. Tahapan analisis biaya antara lain mengidentifikasi tingkat efektivitas obat dari literature, mengidentifikasi dan menghitung biaya pengobatan, dan menetapkan posisi pengobatan alternatif pada table efektivitas biaya.

Farmakoterapi yang diberikan dalam penelitian ini adalah haloperidol dan risperidon yang dikombinasikan dengan klorpromazin dan trihexyphenidyl.

## **HASIL**

Hasil penelitian ini didapatkan kelompok usia subjek penelitian terdiri dari kelompok usia 20-39 tahun (20%), 30 – 39 tahun (42.5 %), 40-49 tahun (27,5%) dan yang paling sedikit adalah kelompok usia > 50 tahun (10.0%).

**Tabel 1. Analisis Nilai Pre-Test PANSS-EC pada Kelompok Haloperidol Kombinasi dan Kelompok Risperidon Kombinasi**

Obat	<i>n</i>	Mean PANSS-EC Score	Sig. (2-tailed)
<i>Pre-test</i>			
Risperidon group	20	18.18	0.155
Haloperidol group	20	22.83	
Total	40		

**Tabel 2. Distribusi Sampel Berdasarkan Lama Fase Akut**

Lama Fase Akut (Hari)	Frequency	Percent (%)	Cumulative Percent (%)
1	23	57.5	57.5
2	9	22.5	80.0
3	7	17.5	97.5
8	1	2.5	100.0
Total	40	100.0	

Pada awal penelitian dilakukan penilaian PANSS-EC pada seluruh subjek penelitian dan didapatkan hasil nilai PANSS-EC *pre-terapi* tidak ada perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok ( $p = 0.155$ ) (Tabel 1).

Perbandingan efektivitas terapi Haloperidol kombinasi dengan Risperidon kombinasi menunjukkan bahwa rata-rata lamanya fase akut pada subjek penelitian adalah 1-3 hari (Tabel 2).

Hasil analisis efektivitas terapi yang telah dilakukan menunjukkan bahwa nilai PANSS-EC *post-terapi* pada kedua kelompok tidak terdapat perbedaan yang bermakna

**Tabel 3. Analisis Nilai Post-Test PANSS-EC pada Kelompok Haloperidol Kombinasi dan Kelompok Risperidon Kombinasi**

Drugs	<i>n</i>	Mean PANSS-EC Score	Sig. (2-tailed)
<i>Post-test</i>			
Risperidon group	20	21.18	0.711
Haloperidol group	20	19.83	
Total	40		

**Tabel 4. Perbandingan Biaya Kelompok Risperidon Kombinasi dan Haloperidol Kombinasi**

Cost	Risperidon Group Statistic	Haloperidol Group Statistic	Sig.
Mean	Rp 31.191	Rp 11.186	0.010
Max	Rp7.598	Rp 3.223	
Min	Rp 139.560	Rp 18.995	

( $p=0,711$ ) (Tabel 3).

Hasil penelitian perbandingan efektivitas biaya pada penelitian ini menunjukkan kelompok haloperidol mengeluarkan biaya terapi yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok risperidon kombinasi (Tabel 4).

Berdasarkan uji analisis statistik *Mann-Whitney* sesuai tabel 4 didapatkan nilai  $p = 0,010$  yang berarti terdapat perbedaan bermakna antara biaya terapi Haloperidol kombinasi dengan biaya terapi Risperidon kombinasi. Bila dibandingkan dengan efektivitas terapi menurut nilai PANSS-EC pada penelitian ini, efektivitas Haloperidol kombinasi sama dengan Risperidon kombinasi, sehingga jika dilakukan analisis menggunakan tabel alternatif efektivitas biaya (Tabel 5) diperoleh hasil efektivitas biaya terapi Haloperidol kombinasi lebih baik jika dibandingkan dengan terapi Risperidon kombinasi.

**Tabel 1. Tabel Analisis Efektivitas Biaya**

	Low Cost	Same Cost	High Cost
Low effectivity	A	B	C
Same effectivity	D Haloperidol combination to Risperidon combination	E	F Risperidon combination to Haloperidol combination
High effectivity	G	H	I

## DISKUSI

Kasus skizofrenia pada penelitian ini banyak dijumpai pada pasien dengan usia 30-39 tahun (42.5 %). Hasil tersebut sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Vishnu (2011),<sup>17</sup> yang menyatakan bahwa prevalensi usia pasien skizofrenia lebih besar kejadiannya pada usia dewasa muda dibandingkan dengan usia tua. Hal ini dikarenakan usia 30-39 tahun merupakan usia produktif yang cenderung terkena masalah-masalah yang kompleks, meliputi masalah dengan teman dekat, rekan kerja, pekerjaan yang terlalu berat, ekonomi, dan masalah keluarga.

Pada Tabel 1. menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan nilai PANSS-EC *pre*-terapi pada kedua kelompok. Hal ini berarti semua subjek penelitian ini memiliki tingkat keparahan gejala yang sama pada saat awal sebelum dilakukan terapi pengobatan dengan menggunakan Haloperidol kombinasi atau Risperidon kombinasi. Pada Tabel 1. juga menunjukkan rata-rata nilai PANSS-EC *pre*-terapi subjek pada kelompok haloperidol kombinasi yaitu 18.18 sedangkan pada kelompok risperidon kombinasi yaitu 20.83. Nilai PANSS-EC tersebut berarti subjek pada penelitian ini masuk ke dalam kategori krisis jiwa akut yang diindikasikan masuk dalam perawatan intensif. Hal ini mengacu pada standar penilaian PANSS-EC sebagai panduan dalam rujukan perawatan sesuai kondisi pasien yang menyebutkan jika hasil pemeriksaan PANSS-EC >3 per butir PANSS-EC merupakan kondisi krisis jiwa akut yang diindikasikan masuk ke dalam Unit Perawatan Intensif, sedangkan jika hasil pemeriksaan PANSS-EC ≤ 3 per butir PANSS-

EC merupakan kondisi psikiatrik tenang dan dapat dipindahkan pada Unit Perawatan Maintenance.<sup>18</sup>

Hasil penelitian menunjukkan bahwa subjek penelitian mengalami perbaikan gejala setelah mendapatkan terapi pada hari pertama sampai ke-3 fase akut (Tabel 2.). Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa sasaran terapi pada fase akut adalah mengurangi atau menghilangkan gejala psikotik dan meningkatkan fungsi normal pasien yang biasanya terjadi selama 7 hari pertama.<sup>5</sup>

Hasil analisis efektivitas terapi pada penelitian ini didapatkan bahwa haloperidol kombinasi memiliki efektivitas terapi yang sama dengan kelompok risperidon kombinasi pada fase akut skizofrenia berdasarkan nilai PANSS-EC (Tabel 3.). Hasil ini tidak sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Leucht *et al* (2009),<sup>19</sup> dimana hasil metaanalisis yang telah dilakukan menunjukkan bahwa 53% pasien yang mendapat risperidon dengan dosis di atas 6 mg sehari memenuhi kriteria perbaikan dibandingkan dengan 40% pasien yang mendapat antipsikotik konvensional ( $p < 0,001$ ). Pengobatan dengan risperidon juga memberikan hasil 25% lebih baik terhadap simtom positif dan 60% lebih baik terhadap simtom negatif dibandingkan dengan antipsikotik konvensional. Hasil metaanalisis tersebut menunjukkan bahwa Risperidon memenuhi kriteria perbaikan simtom positif lebih baik dibandingkan dengan antipsikotik konvensional ( $p < 0,001$ ).

Berdasarkan mekanisme kerjanya, kedua jenis antipsikotik tersebut diketahui efektif dalam memblok reseptor dopamin tipe 2 (D2) yang spesifik di jalur dopamin mesolimbik.

Blokade reseptor D2 ini mempunyai efek menurunkan hiperaktivitas sehingga gejala positif dari psikotik dapat menghilang.<sup>20</sup>

Pada penelitian ini ternyata diketahui bahwa gejala positif lebih dominan pada fase akut, sehingga untuk mengurangi gejala positif tersebut yang dibutuhkan adalah blokade reseptor D2. Kombinasi dari Haloperidol dan Klorpromazin sangat sesuai karena cara kerja keduanya sama yaitu memblok reseptor D2, sedangkan Risperidon selain memblok reseptor D2 juga memblok reseptor 5 HT-2.<sup>20</sup> Hal tersebut mungkin saja membuat kedua jenis terapi ini sama-sama efektif untuk pasien skizofrenia fase akut. Pada penelitian ini peneliti tidak membedakan pasien skizofrenia fase akut berdasarkan gejala awal yang muncul.

Hasil analisis efektivitas biaya terapi kombinasi Haloperidol lebih baik dibandingkan dengan terapi kombinasi Risperidon (Tabel 4). Berdasarkan tabel 5 diketahui letak efektivitas biaya dari terapi Risperidon kombinasi terhadap terapi Haloperidol kombinasi berada di kelompok F, sedangkan letak efektivitas biaya dari terapi kombinasi Haloperidol terhadap terapi kombinasi Risperidon berada di kelompok D, sehingga dapat disimpulkan bahwa analisis efektivitas biaya terapi kombinasi Haloperidol lebih baik dibandingkan dengan terapi kombinasi Risperidon sesuai dengan diagram efektivitas biaya ( $p = 0,005$ ).

Hasil penelitian ini dapat menjadi alternative pemilihan antipsikotik yang efektif dari segi biaya. Hal ini menunjang hasil penelitian lain yang menyebutkan bahwa banyak pasien skizofrenia yang mengalami relaps karena faktor ekonomi<sup>21</sup> yaitu tidak adanya biaya untuk

menebus obat setelah keluar dari rumah sakit jiwa, ketidakpatuhan pasien pada pengobatan, mendapat perlakuan kasar dan pertengkaran yang terus menerus dengan saudara kandung, konflik yang berkepanjangan dengan seseorang, dan emosi (marah) yang diekspresikan secara berlebihan oleh keluarga.<sup>22</sup>

## SIMPULAN

Disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan efektivitas terapi haloperidol kombinasi dengan risperidon pada terapi fase akut pasien skizofrenia berdasarkan nilai PANSS-EC, tetapi terapi kombinasi haloperidol memiliki efektivitas biaya yang lebih baik dibandingkan terapi kombinasi risperidon.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Universitas Muhammadiyah Yogyakarta yang telah memberikan dana melalui hibah penelitian kemitraan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Hawari, D. *Pendekatan Holistik pada Gangguan Jiwa Skizofrenia*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI. 2007.
2. Arif, IS. *Skizofrenia*. Bandung: PT.Refika Aditama. 2006.
3. Reverger, MJ. *Perbandingan Performa Fungsi Pasien Skizofrenia yang Mendapat Terapi Tunggal dengan Terapi Kombinasi Antipsikotika di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (Periode Desember 2011-Mei 2012)*. Tesis FKUI. 2012.
4. Melatiani, Sutrisna, E., & Azizah, T. *Analisis Biaya pada Pasien Skizofrenia Rawat Inap di*

- Rumah Sakit "X" Surakarta tahun 2012.* Karya Tulis Ilmiah, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta. 2013.
5. Dipiro, J.T., Wells, B.G., Schwinghammer, T.L., & Dipiro, C.V. *Pharmacotherapy handbook.* (7<sup>th</sup> ed.). New York: McGraw-Hill Medical. 2009.
  6. Fahrul, M.A., & Faustine, I. Rasionalitas Penggunaan Antipsikotik pada Pasien Skizofrenia di Instalasi Rawat Inap Jiwa RSD Madani Provinsi Sulawesi Tengah periode Januari-April 2014. *Online Jurnal of Natural Science*, 2014; 3(2): 18-29.
  7. Irwan, M., Fajriansyah, A., Sinuhadji. B., & Indrayana, M. *Penatalaksanaan Skizofrenia.* Riau: Fakultas Kedokteran Riau. 2008.
  8. Lesmanawati, D.A.S. *Analisis Efektivitas Biaya Penggunaan Terapi Antipsikotika pada Pasien Skizofrenia di Instalansi Rawat Inap RSJ Grhasia Yogyakarta.* Karya Tulis Ilmiah strata dua, Universitas Gajah Mada, Yogyakarta. 2012.
  9. Jarut, Yulia Maria, Fatimawali Fatimawali, and Weny I. Wiyono. Tinjauan Penggunaan Antipsikotik pada Pengobatan Skizofrenia di Rumah Sakit Prof. Dr. VL Ratumuysang Manado Periode Januari 2013-Maret 2013. *Pharmacon*, 2013; 2.3 : Manad.
  10. Kay S. R., & Singh M. M. The Positive-Negative Distinction in drug free schizophrenia patients. *Arch Gen Psychiatry*, 1998; 46 (8): 711–718
  11. Davis J. M., Chen N., & Glick I. D. A Meta-Analysis of the Efficacy Of Second-Generation Antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry*, 2003; 60 (6): 553–564
  12. Perwitasari, D. A. *Kajian Penggunaan Atypical Antipsychotic dan Conventional Antipsychotic pada Pasien Skizofrenia di Rumah Sakit Grhasia Yogyakarta.* Lembaga Penelitian dan Pengembangan UAD Yogyakarta. 2008.
  13. Wijono, R., Nasrun, M. W., & Damping, C. E. Gambaran dan Karakteristik Penggunaan Triheksifenidil pada Pasien yang Mendapat Terapi Antipsikotik. *J Indon Med Assoc*, 2013; 63 (1): 14-20.
  14. Nevid, J.S., Rathus, S.A. & Greene, B. *Psikologi Abnormal.* (5<sup>th</sup> ed.). Jakarta: Erlangga. 2005.
  15. Sinaga, BR. Skizofrenia dan Diagnosis Banding. Jakarta: Balai Penerbit FKUI. 2007.
  16. Lindenmayer JP, Bossie CA, Kujawa M, Zhu Y, Canuso CM. Dimensions of Psychosis in Patients With Bipolar Mania as Measured by the Positive and Negative Syndrome Scale. *Psychopathology*, 2008; 41 (4): 264–270.
  17. Vishnu Fahlian. The Difference of Frequency of Young Age and Old Age Schizophrenia's Patients on May 2010–May 2011 At Grhasia Hospital Yogyakarta. Karya Tulis Ilmiah, Universitas Islam Indonesia. 2011. [Http://www.academia.edu/6929569](http://www.academia.edu/6929569)
  18. Montoya, A., Valladares, A., Lizan, L., San, L., Escobar, R., & Paz, S. Validation of The Excited Component of the Poositive and Negative Syndrome Scale (PANSS-EC) in a Naturalistic Sample of 278 Patients with Acute Psychosis and Agitation in a Psychiatric Emergency Room. *Health and Qual Life Outcomes*, 2011; 9: 18.
  19. Leucht, S., Komossa, K., Rummel-Kluge, C., Corves, C., Hunger, H., Schmid, F., Davis, J.

- M. A Meta-Analysis of Head-to-Head Comparisons of Second-Generation Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2009. 166 (2): 152-163.
20. Stahl, S.M. Describing an atypical antipsychotic: receptor binding and its role in pathophysiology. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 2003; 5 (3): 9-13.
21. Wu EQ, Birnbaum HG, Shi L, Ball DE, Kessler RC, Moulis M, Aggarwal J. The Economic Burden of Schizophrenia in the United States in 2002. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66 (9): 1122-9.
22. Amelia, D. R. & Anwar, Z. Relaps pada pasien skizofrenia. *Jurnal Ilmiah Psikologi Terapan*, 2013; 1 (1): 53-65.