

ANALISIS HUBUNGAN KUALITAS HIDUP TERHADAP PENGUNAAN KOMBINASI OBAT ANTIPSIKOTIK PADA PASIEN SKIZOFRENIA

Godeliva Adriani Hendra^{1*}, Martanty Aditya², Wika Indaning Hastati³

^{1,2,3} Program Studi Farmasi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Ma Chung, Indonesia

^{1*} email : godeliva.adriani@machung.ac.id

² email : martanty.aditya@machung.ac.id

³ email : wikaindaninghastati@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Therapy of schizophrenic patients often starts with treatment. In addition to psychosocial support therapy, treatment for schizophrenia can use a combination of antipsychotic drugs. The use of a combination of antipsychotic drugs causes various side effects and drug interactions that affect the quality of life of patients. **Objective:** The purpose of this study was to determine the correlation of quality of life to a combination of antipsychotic drugs at the Sumberpucung Health Center. **Methods:** The study design used a cross sectional retrospectively with descriptive statistical tests and chi square. There were 37 respondents who were divided into 16 respondents using a combination of A (chlorpromazine, haloperidol) and 21 respondents using a combination of B (Haloperidol, Trihexyphenidyl), (Chlorpromazine, Trihexyphenidyl, Trifluoperazine), (Chlorpromazine, Trihexyphenidyl, Haloperidol), (haloperidol, Clozapine), (Chlorpromazine, Risperidone), (Trihexyphenidyl, Risperidone), (Trihexyphenidyl, Trifluoperazine, Clozapine), (Trihexyphenidyl, Risperidone, Clozapine), (Chlorpromazine, Trihexyphenidyl, Risperidone), (Haloperidol, Trihexyphenidyl, Trifluoperazine), (Haloperidol, Trifluoperazine). Interview with respondents regarding quality of life using the WHOQOL-BREF questionnaire which was divided into 4 domains. Each domain was analysed based on good and poor quality of life, history of antipsychotic drug use reviewed from the previous 3 months. The questionnaire has been validated and reliable. **Result:** The results showed there was a correlation between quality of life with the use of a combination of antipsychotic drugs ($p < 0.05$). **Conclusion:** Combination of B provides a better quality of life because the combination of B has lighter side effects for treating symptoms in schizophrenic patients.

ABSTRAK

Latar belakang: Terapi pasien skizofrenia seringkali dimulai dengan pengobatan. Selain terapi dukungan psikososial, pengobatan untuk gejala skizofrenia dapat menggunakan kombinasi obat antipsikotik. Penggunaan kombinasi obat antipsikotik menimbulkan berbagai efek samping maupun interaksi obat yang berpengaruh terhadap kualitas hidup pasien. **Tujuan:** Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan kualitas hidup terhadap kombinasi obat antipsikotik di Puskesmas Sumberpucung. **Metode:** Desain penelitian menggunakan *cross sectional* secara retrospektif dengan uji statistik deskriptif dan *chi square*. Terdapat 37 responden yang terbagi menjadi 16 responden menggunakan kombinasi A (klorpromazin, haloperidol) dan 21 responden menggunakan kombinasi B (Haloperidol, Triheksifenidil), (Klorpromazin, Triheksifenidil, Trifluoperazin), (klorpromazin, Triheksifenidil, Haloperidol), (Haloperidol, Klorpromazin), (klorpromazin, Risperidon), (Triheksifenidil, Risperidon), (Triheksifenidil, Trifluoperazin, Klorpromazin), (Triheksifenidil, Risperidon, Klorpromazin), (Klorpromazin, Triheksifenidil, Risperidon), (Haloperidol, Triheksifenidil, Trifluoperazin), (Haloperidol, Trifluoperazin). Wawancara responden terkait kualitas hidup menggunakan kuesioner WHOQOL-BREF yang terbagi dalam 4 domain. Masing-masing domain dianalisis berdasarkan baik dan buruknya kualitas hidup, riwayat penggunaan obat antipsikotik ditinjau dari 3 bulan sebelumnya. Kuesioner telah tervalidasi dan reliabel. **Hasil:** Hasil penelitian menunjukkan terdapat hubungan antara kualitas hidup terhadap penggunaan kombinasi obat antipsikotik ($p < 0,05$). **Kesimpulan:** Kombinasi B memberikan kualitas hidup yang lebih baik dikarenakan kombinasi B memiliki efek samping yang lebih ringan untuk mengatasi gejala pada pasien skizofrenia.

Submission : 03-08-2020

Revised : 25-09-2020

Accepted : 29-09-2020

Kata Kunci : kualitas hidup, kombinasi obat antipsikotik, efek samping, interaksi obat, skizofrenia

Keywords : quality of life, combination of antipsychotic drugs, side effects, drug interactions, schizophrenia

Pendahuluan:

Skizofrenia merupakan penyakit mental yang berpengaruh terhadap cara berpikir, merasakan, berperilaku, dan berhubungan dengan orang lain (Ernest, Vuksic, Shepard-smith, & Webb, 2017). Berdasarkan jumlah penderita gangguan jiwa di dunia, terdapat sekitar 450 juta jiwa termasuk skizofrenia. Dilihat dari tahun hilang akibat kesakitan/kecacatan, persentase gangguan mental sebesar 13,5% di Asia Tenggara. Menurut IHME tahun 2017 menyatakan besar penyakit skizofrenia penyebab *Disability Adjusted Life years* (DALY) dimana Indonesia menempati urutan ke 3 bila dibandingkan dengan gangguan mental lainnya pada tahun 2017 (Indrayani, 2019).

Skizofrenia termasuk dalam kriteria gangguan akut (Charlson et al., 2019). Komorbiditas psikiatri berada di antara pasien skizofrenia. Penyalahgunaan zat yang menjadi penyebab umum terjadinya skizofrenia (Mankekar & Chavan, 2014). Seringkali pasien skizofrenia menunjukkan gejala berupa gejala positif dan gejala negatif (Ganti, Kaufman, & Blitzstein, 2016; Hidalgo Vicario & Rodríguez Hernández, 2013). Pemberian terapi antipsikotik yang tepat untuk mengatasi gejala skizofrenia akan berpengaruh terhadap kualitas hidup pasien (Fujimaki, Takahashi, & Morinobu, 2012).

Pemberian obat antipsikotik dapat dikombinasi dalam bentuk tipikal-tipikal, tipikal-atipikal, maupun atipikal-atipikal (Patel, Cherian, Gohil, & Atkinson, 2014). Selain itu, obat antipsikotik dapat dikombinasi dengan obat lainnya seperti: antidepresan, antiparkinson. Pemberian bersama-sama antipsikotik generasi pertama (tipikal) dan kedua (atipikal) terjadi apabila pemberian antipsikotik generasi pertama/kedua tidak memberikan efek (Dipiro, Talbert, Yee, Matzke, & Wells, 2017). Namun, pemberian kombinasi obat antipsikotik dapat menimbulkan efek samping maupun interaksi obat sehingga berpengaruh terhadap kualitas hidup pasien.

Gejala ekstrapiramidal yang mempengaruhi kualitas hidup pasien

skizofrenia masih belum diketahui secara jelas namun terdapatnya efek samping seperti penambahan berat badan hingga aktivitas seksual menurun telah terbukti berhubungan negatif dengan kualitas hidup (Bobes, Garcia-Portilla, Bascaran, Saiz, & Bousoño, 2007). Penelitian yang dilakukan di RSJ Dr. Soeharto Heerdjan menunjukkan interaksi obat golongan antidepresan yang paling banyak ditemukan adalah fluoksetin dan risperidone sebanyak 376 kasus (29,24%) dari 1286 kasus. Tingkat keparahan interaksi mayor sebanyak 1246 kasus (96,89%) (Puspitasari & Angeline, 2019).

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah dalam penelitian ini adalah “Bagaimanakah hubungan kualitas hidup terhadap penggunaan kombinasi obat antipsikotik pada pasien skizofrenia?”. Tujuan penelitian ini mengetahui ada tidaknya hubungan kualitas hidup dengan penggunaan kombinasi obat antipsikotik pada pasien skizofrenia di Puskesmas Sumberpucung.

Metode:

Penelitian ini telah melalui uji kode etik dengan No.E.5.a/179/KEPK-UMM/VII/2020. Desain penelitian ini menggunakan *cross sectional* secara retrospektif. Sampel penelitian adalah pasien skizofrenia yang menjalani rawat jalan secara rutin setiap bulannya di Puskesmas Sumberpucung. Terdapat 37 responden yang terbagi menjadi 16 responden menggunakan kombinasi obat A dan 21 responden menggunakan kombinasi B.

Kuesioner kualitas hidup menggunakan WHOQOL-BREF yang telah diadaptasi (Ratna & Saetya, 2004). Kuesioner terbagi menjadi 2 pertanyaan yang terdiri dari pertanyaan 1 tentang persepsi keseluruhan kualitas hidup seseorang, pertanyaan 2 tentang persepsi keseluruhan individu tentang kesehatannya dan 4 domain berisi tentang domain kesehatan fisik, domain kesehatan psikologis, domain sosial, dan domain lingkungan. Sebelumnya, kuesioner melalui uji validitas menggunakan korelasi *pearson*

product moment dan uji reliabilitas menggunakan *cronbach's alpha*. Suatu uji dinyatakan valid bila koefisien korelasi $>0,3$ dan dikatakan reliabel bila nilai *cronbach's alpha* $>0,6$.

Data penggunaan kombinasi obat antipsikotik ditinjau dari 3 bulan sebelumnya dengan melihat data rekam medis pasien dan wawancara ke pasien. Hasil penelitian disajikan dalam bentuk deskriptif dan uji analisis untuk melihat hubungan antara kualitas hidup terhadap penggunaan kombinasi obat antipsikotik menggunakan uji *chi square*.

Cara perhitungan skor/nilai pada kuesioner:

Setiap domain pada kuesioner dianalisis berdasarkan baik dan buruknya kualitas hidup dimana pertanyaan tersebut mengarah tentang kehidupan pasien dalam 4 minggu terakhir. Skor rata-rata dalam setiap domain digunakan untuk menghitung skor domain. Kemudian, skor rata-rata dikalikan 4. Skor domain dapat dibandingkan dengan skor yang digunakan dalam WHOQOL-100. Metode untuk mengubah skor mentah menjadi skor yang ditransformasikan yaitu dengan mengubah skor antara 4-20, kemudian dengan panduan WHOQOL-100 yang mengubah skor domain ke skala 0-100, rumus yang digunakan sebagai berikut (Latif, Wahid, Mohamed, & Farg, 2016):

$$\text{Skala yang ditransformasikan} = \frac{[\text{skor}-4] \times 100}{16}$$

Kualitas hidup dikatakan baik dengan skor antara 50-100% dan kualitas hidup dikatakan buruk dengan skor $<50\%$.

Hasil :

Uji Validitas dan Reliabilitas

Kuesioner WHOQOL-BREF berisi 26 pertanyaan yang menyangkut tentang perasaan pasien terhadap kualitas hidup, kesehatan dan hal-hal lain dalam hidup pasien. Sebelum kuesioner diujikan dalam sampel penelitian, kuesioner diuji dulu melalui uji validitas dan reliabilitas dan dihasilkan 24 pertanyaan. Kuesioner

dibacakan pertanyaannya oleh peneliti dan peneliti mencatat jawaban yang diberikan oleh pasien.

Hasil uji validitas kuesioner WHOQOL-BREF pada 24 pertanyaan menunjukkan valid dengan *p-value* 0,000-0,001 dan koefisien korelasi $> 0,03$. Hasil uji reliabilitas didapatkan *cronbach's alpha* 0,67.

Uji Chi Square

Uji ini digunakan untuk menganalisis hubungan antara kualitas hidup terhadap penggunaan kombinasi obat antipsikotik pada pasien skizofrenia. Hasil secara deskriptif antara kualitas hidup terhadap penggunaan kombinasi obat antipsikotik pada pasien skizofrenia tercantum di Tabel 1.

Tabel 1. Gambaran kualitas hidup terhadap kombinasi penggunaan antipsikotik pada pasien skizofrenia

No	Domain Kualitas Hidup	Kelompok	
		Kombinasi A ¹ (n=16)	Kombinasi B ² (n=21)
1.	Fisik		
	Baik	5 (31,25%)	20(95,24%)
	Buruk	11(68,75%)	1 (4,76%)
2.	Psikologi		
	Baik	5 (31,25%)	20(95,24%)
	Buruk	11(68,75%)	1 (4,76%)
3.	Sosial		
	Baik	5 (31,25%)	20(95,24%)
	Buruk	11(68,75%)	1 (4,76%)
4.	Lingkungan		
	Baik	8 (50%)	21 (100%)
	Buruk	8 (50%)	0
5.	Total Domain		
	Baik	5 (31,25%)	21 (100%)
	Buruk	11(68,75%)	0

Keterangan:

1= Golongan Obat Kombinasi klorpromazin dan Haloperidol

2= Golongan Obat Kombinasi (Haloperidol, Triheksifenidil), (Klorpromazin,

Triheksifenidil, Trifluoperazin), (klorpromazin, Triheksifenidil, Haloperidol), (Haloperidol, Klorpromazin, Risperidon), (Triheksifenidil, Risperidon), (Triheksifenidil, Trifluoperazin, Klorpromazin), (Triheksifenidil, Risperidon, Klorpromazin), (Klorpromazin, Triheksifenidil, Risperidon), (Haloperidol, Triheksifenidil, Trifluoperazin), (Haloperidol, Trifluoperazin)

Kelompok kombinasi A merupakan obat golongan antipsikotik generasi pertama (tipikal) sedangkan kombinasi B merupakan obat antipsikotik tipikal, generasi kedua (atipikal), golongan antikolinergik (Dipiro et al., 2017). Berdasarkan hasil Tabel 1 menunjukkan bahwa setiap domain pada penggunaan kombinasi obat antipsikotik B mempunyai persentase besar yang mengarah ke kualitas hidup baik bila dibandingkan dengan penggunaan kombinasi obat antipsikotik A mempunyai persentase besar yang mengarah ke kualitas hidup buruk. Hal ini terlihat pula pada total domain yang menunjukkan penggunaan kombinasi obat antipsikotik B mempunyai persentase besar yang mengarah ke kualitas hidup baik bila dibandingkan dengan penggunaan kombinasi obat antipsikotik A mempunyai persentase besar yang mengarah ke kualitas hidup buruk.

Tabel 2. Hubungan antara kualitas hidup terhadap kombinasi penggunaan antipsikotik pada pasien skizofrenia

No.	Domain Kualitas Hidup	Kombinasi A dan Kombinasi B <i>p-value</i>
1	Fisik	0,000
2	Psikologis	0,000
3	Sosial	0,000
4	Lingkungan	0,001
5	Total Domain	0,000

Berdasarkan hasil Tabel 2 menunjukkan terdapat perbedaan bermakna dengan *p-value* <0,05. Hasil statistik uji *chi square* dengan *p-value* <0,05 mengartikan bahwa terdapat hubungan antara kualitas

hidup terhadap penggunaan kombinasi obat antipsikotik pada pasien skizofrenia.

Diskusi:

Kualitas hidup merupakan konsep yang menggabungkan gaya hidup. Kesejahteraan dan partisipasi sosial termasuk faktor fisik, psikologis dan harapan individu (Brett et al., 2012). Hasil analisis statistik *chi square* menunjukkan terdapat hubungan antara kualitas hidup terhadap penggunaan kombinasi obat antipsikotik A dan B.

Kelompok kombinasi obat antipsikotik A merupakan kombinasi klorpromazin dengan haloperidol (tipikal-tipikal) dimana mempengaruhi kualitas hidup yang mengarah ke buruk. Kombinasi antara klorpromazin dengan haloperidol bertujuan memperkuat terapi antipsikotik untuk mengatasi efek sedatif dan gejala positif. Klorpromazin mempunyai khasiat antipsikotik lemah tetapi memiliki efek sedatif kuat, sedangkan haloperidol mempunyai antagonis reseptor D2 paling kuat, tetapi lemah terhadap efek sistem otonom, efek antikolinergik, dan efek samping sedatif (Hariyani, Astuti, & Kusuma, 2016). Haloperidol dan klorpromazin bekerja dengan mengantagonis reseptor D2 dan D3 yang mampu mengatasi gejala positif seperti hal-hal yang tidak ada kenyataannya, mendengar suara tidak nyata, dan memiliki keyakinan aneh pada skizofrenia, tetapi kurang begitu efektif mengatasi gejala negatif skizofrenia (Ren, Wang, & Xiao, 2013).

Namun, penggunaan kombinasi tipikal-tipikal mempunyai efek samping ekstrapiramidal yang lebih sering terjadi. Adanya pengeblokan reseptor dopamine dalam jalur nigrostriatal sehingga terjadi gangguan dopamine yang membunuh sel-sel *substantia nigra* memicu terjadinya ekstrapiramidal seperti akatisia, dystonia, dan Parkinson (O'connor, 1998). Akibat penggunaan klorpromazin jangka panjang memicu peningkatan perasaan khawatir pada masa depan hingga sulit bergaul dalam kehidupan bersosial (Fujimaki et al., 2012).

Kelompok kombinasi B merupakan kombinasi antipsikotik tipikal, atipikal, dan golongan antikolinergik. Kombinasi ini berpengaruh pada kualitas hidup yang mengarah ke baik. Agen golongan antipsikotik atipikal mempunyai afinitas kuat pada serotonin/ reseptor 5HT₃ dan afinitas lemah pada reseptor dopamine. Adanya blokade serotonin dan reseptor α 1 adrenergik menghasilkan stabilisasi mood/ efek antidepresif. Terjadinya abnormalitas transmisi serotonin dipercaya terjadinya gejala negatif pada pasien skizofrenia seperti perasaan/emosi menjadi tumpul, *alogia*, kehilangan motivasi, *anhedonia*, tidak dapat berkonsentrasi. Interaksi agen antipsikotik atipikal dengan reseptor serotonin dan dopamine meningkatkan efektivitas dalam mengatasi gejala positif dan negatif serta menurunkan resiko ekstrapiramidal (Hidalgo Vicario & Rodríguez Hernández, 2013; O'connor, 1998).

Penggunaan antipsikotik golongan atipikal berpotensi rendah menyebabkan akatisia karena lemahnya afinitas pada reseptor dopamine D₂ sehingga efek samping yang ditimbulkan lebih ringan (O'connor, 1998).

Pada kelompok kombinasi B paling banyak pemberian antipsikotik tipikal maupun atipikal bersamaan dengan obat triheksifenidil (antikolinergik). Penggunaan obat seperti triheksifenidil, lorazepam, *benzotropine mesylate*, amantadine, propranolol dan difenhidramin dengan antipsikotik mempunyai resiko cenderung lebih kecil menyebabkan efek samping seperti ekstrapiramidal (Dixon & Perkins, 2010). Kombinasi haloperidol, klorpromazin, triheksifenidil mengalami metabolisme yang melibatkan enzim sitokrom P4503A4 (CYP3A4) di hati menjadi bentuk inaktif, triheksifenidil berperan sebagai *inducer* yang efektif terhadap enzim sitokrom P4503A4. Hal tersebut mengakibatkan konsentrasi haloperidol dalam bentuk inaktif meningkat sehingga efek terapi haloperidol menurun.

Hasil analisis statistik *chi square* memperlihatkan terdapat hubungan kualitas hidup terhadap penggunaan kombinasi obat

antipsikotik. Obat antipsikotik atipikal meningkatkan kualitas hidup lebih baik pada setiap domain dan menghasilkan efek samping yang lebih sedikit daripada antipsikotik tipikal sehingga kepatuhan pasien meningkat, kepuasan subyektif meningkat, menurunkan resiko kambuh serta kualitas hidup pasien menjadi meningkat (Chung, Kim, Suh, & Son, 2004). Obat antipsikotik tipikal/obat generasi pertama lebih meningkatkan efek samping terjadinya ekstrapiramidal sedangkan obat antipsikotik atipikal/obat generasi kedua lebih meningkatkan efek samping peningkatan berat badan namun kecil terjadinya efek samping ekstrapiramidal (Patel et al., 2014).

Keterbatasan dalam penelitian ini, Puskesmas Sumberpucung hanya sebagai rujukan Rumah Sakit saat kondisi pasien dalam kondisi stabil. Puskesmas Sumberpucung tidak dapat memberikan intervensi pada pasien sehingga hanya melanjutkan terapi dari Rumah Sakit.

Kesimpulan:

Dari hasil penelitian di atas dapat disimpulkan terdapat hubungan kualitas hidup terhadap penggunaan kombinasi obat antipsikotik. Kelompok kombinasi B yang merupakan golongan obat antipsikotik tipikal, atipikal dan golongan antikolinergik memberikan kualitas hidup yang lebih baik daripada kelompok kombinasi A yang merupakan golongan obat antipsikotik tipikal-tipikal yang mengarah ke kualitas hidup buruk. Hal ini disebabkan kelompok kombinasi B memberikan efek samping yang lebih ringan untuk mengatasi gejala positif maupun gejala negatif pasien skizofrenia

Daftar pustaka:

- Bobes, J., Garcia-Portilla, M. P., Bascaran, M. T., Saiz, P. A., & Bousono, M. (2007). Quality of life for schizophrenic patients. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 9, 215–226. <https://doi.org/10.1080/08039480310001599>
- Brett, C. E., Gow, A. J., Corley, J., Pattie, A., Starr, J. M., & Deary, I. J. (2012).

- Psychosocial factors and health as determinants of quality of life in community-dwelling older adults. *Quality of Life Research*, 21(3), 505–516. <https://doi.org/10.1007/s11136-011-9951-2>
- Charlson, F., van Ommeren, M., Flaxman, A., Cornett, J., Whiteford, H., & Saxena, S. (2019). New WHO prevalence estimates of mental disorders in conflict settings: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 394(10194), 240–248. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30934-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30934-1)
- Chung, I., Kim, H., Suh, T., & Son, J. (2004). Effect of Antipsychotics on the Quality of Life of Schizophrenic Patients in Community Mental Health Centers: Conventional versus Atypical Antipsychotics. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 2, 16–22. Retrieved from isi:000224663002256
- Dipiro, J. T., Talbert, G. C. ., Yee, G. R. ., Matzke, B. G. ., & Wells, L. M. P. (2017). Pharmacotherapy: A Pathophysiology Approach, 10th Edition. In *Mc-Graw Hill Medical* (pp. 6007–6048).
- Dixon, L. B., & Perkins, D. O. (2010). Practice Guideline For The Treatment of Patients With Schizophrenia Second Edition. *American Psychiatric Association*, (February), 1–184. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1037/0003-066X.57.12.1052>
- Ernest, D., Vuksic, O., Shepard-smith, A., & Webb, E. (2017). *Schizophrenia: an information guide, revised edition* (revised ed). Retrieved from <http://store.camh.ca>
- Fujimaki, K., Takahashi, T., & Morinobu, S. (2012). Association of typical versus atypical antipsychotics with symptoms and quality of life in schizophrenia. *PLoS ONE*, 7(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037087>
- Ganti, L., Kaufman, M. S., & Blitzstein, S. M. (2016). First-aid for the Psychiatry clerkship. In *Mc Graw Hill Education* (fourth, Vol. 3). <https://doi.org/10.3109/00048676909159272>
- Hariyani, H., Astuti, F. Y., & Kusuma, T. M. (2016). Pola Pengobatan Pasien Schizophrenia Program Rujuk Balik Di Puskesmas Mungkid Periode Januari-Juni 2014. *Pharmaciana*, 6(1), 63–70. <https://doi.org/10.12928/pharmaciana.v6i1.2825>
- Hidalgo Vicario, M. H., & Rodríguez Hernández, P. R. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth Edition, DSM-5. In *American Psychiatric Association* (Vol. 17). Washington, DC, London, England: American Psychiatric Association.
- Indrayani, Y. A. (2019). *Situasi Kesehatan Jiwa di Indonesia*. Pusat Data dan Informasi Kemenkes RI.
- Latif, F. I. A. El, Wahid, H. A. A. El, Mohamed, A. A., & Farg, H. K. (2016). Physical and psychological health domains of quality of life in type 2 diabetic patients in relation to clinical factors of diabetes mellitus in Egypt. *International Research Journal of Medicine and Medical Sciences*, 4(1), 7–16. Retrieved from <https://www.researchgate.net/publication/308938335>
- Mankekar, G., & Chavan, K. (2014). Clinical features and diagnosis. *Invasive Fungal Rhinosinusitis*, 9788132215(Febuary), 15–25. https://doi.org/10.1007/978-81-322-1530-1_4
- O'connor, F. L. (1998). The Role of Serotonin and Dopamine in Schizophrenia. *Journal of the American Psychiatric Nurses Association*, 4(4), 30–34. <https://doi.org/10.1177/107839039800400407>
- Patel, K. R., Cherian, J., Gohil, K., & Atkinson, D. (2014). Schizophrenia: Overview and treatment options. *P and T*, 39(9), 638–645.
- Puspitasari, A. W., & Angeline, L. (2019).

- Analysis of Potential Antidepressant Drug Interactions in Schizophrenic Patients at Dr. Soeharto Heerdjan 2016. *Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(1), 13–20.
<https://doi.org/10.7454/psr.v6i1.4196>
- Ratna, M., & Saetya, J. (2004). WHOQOL-BREF versi Indonesia. *The World Health Organization*, 1–5.
- Ren, Y., Wang, H., & Xiao, L. (2013). Improving myelin/oligodendrocyte-related dysfunction: A new mechanism of antipsychotics in the treatment of schizophrenia? *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(3), 691–700.
<https://doi.org/10.1017/S1461145712001095>