

HUBUNGAN PENGGUNAAN ANTIPSIKOTIK DENGAN EFEK SAMPING EKSTRAPIRAMIDAL PASIEN SKIZOFRENIA

Rennie Puspa Novita¹, Annisa Amriani¹, Fitrya¹, Selly Septi Fandinata², Annisa Luthfiah¹

¹Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya

²Diploma III Farmasi, Akademi Farmasi Surabaya

ABSTRAK

Skizofrenia adalah salah satu gangguan jiwa berat yang ditandai dengan kesulitan yang dialami pasien untuk membedakan antara hal-hal yang terjadi dalam kehidupan sehari-hari seperti halusinasi dan delusi. Antipsikotik digunakan untuk menangani skizofrenia. Salah satu efek samping terapi antipsikotik yang paling umum adalah gejala ekstrapiramidal. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengamati pola penggunaan antipsikotik dan menentukan hubungan antara penggunaan antipsikotik dan jumlah efek samping ekstrapiramidal yang terjadi di ruang rawat inap Rumah Sakit Ernaldi Bahar Palembang dari Oktober 2021 hingga Oktober 2022. Dalam penelitian ini, teknik pengambilan sampel purposive digunakan untuk mengumpulkan data secara retrospektif. Sebanyak 103 sampel berupa rekam medis *pasien skizofrenia* memenuhi kriteria inklusi. Menurut pola penggunaan antipsikotik, penggunaan antipsikotik kombinasi lebih banyak (64%) daripada antipsikotik tunggal. Efek samping ekstrapiramidal paling sering terjadi dengan kombinasi haloperidol-risperidone (6,8%), dan dengan risperidone sebagai terapi tunggal, yang paling sering terjadi. Hipersalivasi adalah efek samping paling umum dari sindrom ekstrapiramidal (34,3%). Hasil uji *chi-square* menunjukkan nilai $p = 0,022$, yang menunjukkan bahwa $p < 0,05$. Efek samping sindrom ekstrapiramidal dapat dipengaruhi oleh penggunaan antipsikotik, baik secara tunggal maupun dalam bentuk kombinasi.

Kata kunci: antipsikotik, efek samping ekstrapiramidal, skizofrenia

ABSTRACT

Schizophrenia is a highly debilitating psychiatric condition marked by the presence of hallucinations and delusions, which impede individuals' ability to differentiate between reality and fantasy in their daily lives. The therapeutic approach employed in the treatment of individuals with schizophrenia involves the utilization of antipsychotic therapy. Extrapyramidal symptoms frequently manifest as adverse effects resulting from antipsychotic medication. The objective of this study was to examine the antipsychotic utilization pattern and establish a relationship between the administration of antipsychotic medications and the occurrence of extrapyramidal side effects in the inpatient setting of Ernaldi Bahar Hospital Palembang over the time frame spanning from October 2021 to October 2022. The present investigation was carried out utilizing a retrospective data gathering approach, employing a purposive sample technique. A total of 103 medical records samples were obtained, all of which satisfied the inclusion requirements. The data indicates that the prevalence of combination antipsychotic use was found to be greater (64%) compared to the utilization of a single antipsychotic medication. The coadministration of haloperidol and risperidone resulted in the highest incidence of extrapyramidal side effects (6.8%), while risperidone monotherapy exhibited the highest occurrence of extrapyramidal side effects (5.8%). Hypersalivation is the prevailing symptom observed in the majority of adverse events associated with extrapyramidal syndrome, with a prevalence rate of 34.3%. The chi-square test yielded a p-value of 0.022, indicating that $p < 0.05$. The utilization of single and combined antipsychotic medications may have an impact on the occurrence of adverse events related to extrapyramidal syndrome.

Keywords: antipsychotic, extrapyramidal side effects, schizophrenia

Corresponding author: renniepuspa87@gmail.com

Pendahuluan

Skizofrenia adalah gangguan jiwa yang paling umum di Indonesia.¹ Secara umum, 90% pasien di rumah sakit jiwa di Indonesia menderita skizofrenia.² Terapi antipsikotik digunakan untuk menangani skizofrenia. Terapi ini membutuhkan waktu yang lama, sehingga dapat menyebabkan efek samping.³ Di Rumah Sakit Jiwa Sambang Lihum di Kalimantan Selatan, penelitian pada *pasien skizofrenia* menemukan bahwa sindrom ekstrapiramidal adalah efek samping yang paling umum sebesar 98,3%, dengan parkinsonisme sebagai gejala yang paling umum sebesar 94,9%.⁴ Selain itu, sindrom ekstrapiramidal adalah efek samping tersering pada *pasien skizofrenia*.⁵

Gangguan gerak yang dikenal sebagai gejala ekstrapiramidal dapat menurunkan kualitas hidup pasien, meningkatkan morbiditas, dan menurunkan tingkat kepatuhan pengobatan.⁶ Ini karena gejala ekstrapiramidal dapat mengganggu interaksi sosial dan komunikasi, gerakan motorik, dan aktivitas sehari-hari.⁷ Efek samping sindrom ekstrapiramidal menjadi salah satu alasan pasien tidak patuh terhadap pengobatan, yang menyebabkan pasien sering kambuh dan memerlukan waktu pengobatan yang lebih lama atau bahkan seumur hidup.⁸ Diskinesia tardif adalah salah satu gejala ekstrapiramidal yang disebabkan oleh penggunaan obat antipsikotik jangka panjang, yang dapat meningkatkan mortalitas dan morbiditas.⁹ Diskinesia tardif mengganggu gerak langkah penderita, yang membuatnya sulit untuk beraktivitas. Distonia larings, yang dapat menyebabkan asfiksia dan kematian, juga dapat terjadi pada jenis dystonia tardive¹⁰ Sebuah penelitian harus dilakukan mengenai hubungan antara penggunaan

obat antipsikotik dan kejadian efek samping sindrom ekstrapiramidal pada *pasien skizofrenia* di Rumah Sakit Ernaldi Bahar Palembang karena fakta bahwa penggunaan obat antipsikotik menyebabkan peningkatan kualitas hidup pasien. Rumah sakit tersebut adalah satu-satunya rumah sakit terkait jiwa milik pemerintah di Kota Palembang, sehingga lokasi penelitian berada di sana.

Metode Penelitian

Penelitian observasional analitik dengan desain *cross-sectional*, atau pengamatan sewaktu, dilakukan. Data dikumpulkan secara retrospektif dengan instrumen yaitu rekam medis *pasien skizofrenia*. Dalam teknik pengambilan sampel purposive, peneliti memilih sampel berdasarkan karakteristik pasien. Penelitian ini melibatkan semua rekam medis pasien dengan skizofrenia yang dirawat di Rumah Sakit Ernaldi Bahar Palembang dari Oktober 2021 hingga Oktober 2022, yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi sampel adalah rekam medis pasien laki-laki maupun perempuan berusia lebih dari 18 tahun dan yang telah menerima terapi antipsikotik secara oral selama minimal 4 minggu. Kriteria eksklusi sampel adalah rekam medis yang tidak lengkap, telah menerima terapi injeksi antipsikotik, atau memiliki riwayat sindrom ekstrapiramidal sebelum menggunakan antipsikotik. Ada tidaknya hubungan yang signifikan antara penggunaan antipsikotik tunggal dan kombinasi terhadap efek samping sindrom ekstrapiramidal pada *pasien skizofrenia* ditentukan melalui analisis bivariat yang dilakukan dengan uji *chi-square*.

Hasil Penelitian

Tabel 1. Distribusi Karakteristik Pasien Skizofrenia Berdasarkan Jenis Kelamin, Usia, Pekerjaan dan Tipe Skizofrenia

Variabel	n = 103	%
Jenis Kelamin		
Laki-laki	85	82,5
Perempuan	18	17,5
Usia		
Remaja akhir (17-25tahun)	22	21,4
Dewasa awal (26-35tahun)	36	35
Dewasa akhir (36-45tahun)	35	34
Lansia awal (46-55tahun)	8	7,7
Lansia akhir (55-65tahun)	2	1,9
Pekerjaan		
PNS	2	1,9
Swasta/wiraswasta	11	10,7
Buruh/Tani	17	16,5
Lainnya	9	8,7
Tidak bekerja	64	62,2
Tipe skizofrenia		
Skizofrenia paranoid	80	77,7
Skizofrenia hebefrenik	4	3,9
Skizofrenia tak terperinci	19	18,4

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan total 103 rekam medis *pasien skizofrenia* yang terdiri dari laki-laki (82,5%) dan perempuan (17,5%). Berdasarkan usia didapatkan remaja akhir (21,4%), dewasa awal (35%), dewasa akhir (34%), lansia awal (7,7%) dan lansia akhir (1,9%). Berdasarkan status pekerjaan pasien didapat PNS (1,9%), swasta/wiraswasta (10,7%), buruh/tani

(16,5%), lainnya (8,7%) dan tidak bekerja sebesar 62,2%. Tipe skizofrenia terdiri dari skizofrenia paranoid (77,7%), skizofrenia hebefrenik (3,9%) dan skizofrenia tak terinci (18,4%). Distribusi karakteristik *pasien skizofrenia* berdasarkan jenis kelamin, usia, pekerjaan dan tipe skizofrenia ditampilkan dalam Tabel 1.

Tabel 2. Pola Penggunaan Obat Antipsikotik Pada Pasien Skizofrenia

Nama Obat	Golongan	n=103	%
Tunggal			
Cepezet	Tipikal	2	1,9
Haloperidol	Tipikal	1	1
Chlorpromazine	Tipikal	1	1
Trifluoperazine	Tipikal	1	1
Risperidone	Atipikal	19	18,4
Clozapine	Atipikal	5	4,9
Olanzapine	Atipikal	8	7,8
Kombinasi			
Haloperidol-Chlorpromazine	Tipikal-Tipikal	2	1,9
Haloperidol-Cepezet	Tipikal-Tipikal	3	2,9
Lodomer-Chlorpromazine	Tipikal-Tipikal	2	1,9
Cepezet-Risperidone	Tipikal-Atipikal	9	8,7
Chlorpromazine-Risperidone	Tipikal-Atipikal	3	2,9
Haloperidol-Clozapine	Tipikal-Atipikal	8	7,8

Haloperidol-Risperidone	Tipikal-Atipikal	9	8,7
Lodomer-Risperidone	Tipikal-Atipikal	3	2,9
Clozapine-Risperidone	Atipikal-Atipikal	17	16,5
Olanzapine-Clozapine	Atipikal-Atipikal	2	1,9
Olanzapine-Risperidone	Atipikal-Atipikal	4	3,9
Cepezet-Clozapine-Risperidone	Tipikal-Atipikal-Atipikal	1	1
Haloperidol-Risperidone-Clozapine	Tipikal-Atipikal-Atipikal	1	1
Cepezet-Risperidone-Olanzapine	Tipikal-Atipikal-Atipikal	2	1,9

Untuk pola penggunaan antipsikotik pada pasien skizofrenia di instalasi rawat inap Rumah Sakit Ernaldi Bahar Palembang periode Oktober 2021 – Oktober 2022 yang disajikan dalam Tabel 2. Bertujuan

untuk mengetahui obat antipsikotik apa yang paling banyak digunakan baik dari penggunaan tunggal maupun dari penggunaan kombinasi.

Tabel 3. Efek Samping Ekstrapiramidal yang Terjadi Pada Pasien Skizofrenia

Gejala Ekstrapiramidal	Jumlah kejadian	%
Distonia		
Kaku	10	14,7
Lidah kaku	3	4,4
Leher kaku	4	5,9
Badan kaku	1	1,5
Mata mendelik ke atas	5	7,3
Parkinsonisme		
Tremor	17	25
Hipersalivasi	24	35,3
Gaya berjalan seperti robot	4	5,9

Sindrom ekstrapiramidal merupakan gangguan gerak akibat efek samping obat-obat penghambat reseptor dopamin. Gejala EPS atau efek samping

ekstrapiramidal yang terjadi pada pasien dalam penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 4. Pola Penggunaan Antipsikotik terhadap Pasien yang Mengalami Efek Samping Ekstrapiramidal

Nama Obat	Pasien yang Mengalami Efek Samping Ekstrapiramidal			
	Ya		Tidak	
	(n)	(%)	(n)	(%)
Tunggal				
Tipikal				
Cepezet	2	1,9	0	0
Haloperidol	0	0	1	1
Chlorpromazine	1	1	0	0
Trifluoperazine	0	0	1	1
Atipikal				
Risperidone	6	5,8	13	12,6
Clozapine	1	1	4	3,9
Olanzapine	1	1	7	6,8
Kombinasi				
Tipikal-Tipikal				
Haloperidol-Chlorpromazine	2	1,9	0	0
Haloperidol-Cepezet	2	1,9	1	1

Lodomer-Chlorpromazine	2	1,9	0	0
Tipikal-Atipikal				
Cepezet-Risperidone	5	4,9	4	3,9
Chlorpromazine-Risperidone	2	1,9	1	1
Haloperidol-Clozapine	6	5,8	2	1,9
Haloperidol-Risperidone	7	6,8	2	1,9
Lodomer-Risperidone	2	1,9	1	1
Atipikal-Atipikal				
Clozapine-Risperidone	4	3,9	13	12,6
Olanzapine-Clozapine	1	1	1	1
Olanzapine-Risperidone	0	0	4	3,9
Tipikal-Atipikal-Atipikal				
Cepezet-Clozapine-Risperidone	0	0	1	1
Haloperidol-Risperidone-Clozapine	1	1	0	0
Cepezet-Risperidone-Olanzapine	1	1	1	1
Total	46	44,7%	57	55,3%

Pola penggunaan antipsikotik dengan efek samping ekstrapiramidal disajikan dalam Tabel 4, dimana hasil antipsikotik yang paling banyak menimbulkan efek samping sindrom ekstrapiramidal adalah penggunaan pada antipsikotik kombinasi yaitu 34%.

Tabel 5. Hasil Analisis Uji *Chi-Square* hubungan antara penggunaan antipsikotik secara tunggal dan kombinasi dengan kejadian efek samping ekstrapiramidal

Antipsikotik	Sindrom Ekstrapiramidal				Nilai p	RR (Relative Risk)
	Ya		Tidak			
	(n)	(%)	(n)	(%)		
Tunggal	11	10,7	26	25,2	0,022	1,496
Kombinasi	35	34	31	30,1		
Total	46	44,7	57	55,3		

Hasil analisis bivariat dengan menggunakan uji *Chi-square*. Uji ini bertujuan untuk mengetahui ada tidaknya hubungan yang bermakna antara penggunaan antipsikotik secara tunggal dan kombinasi dengan kejadian efek samping ekstrapiramidal pada *pasien skizofrenia* di Rumah Sakit Ernaldi Bahar Palembang yang disajikan dalam Tabel 5.

Pembahasan

Efek samping dari obat penghambat reseptor dopamin dikenal sebagai sindrom ekstrapiramidal. Akatisia, distonia, parkinsonisme, dan diskinesia tardif adalah beberapa gejala EPS.⁷ Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa gejala parkinsonisme adalah yang paling umum. Bradikinesia (gerakan fisik yang melambat), tremor, muka topeng, dan berjalan dengan menyeret kaki atau seperti robot adalah beberapa tanda sindrom Parkinson.¹¹ Ada gangguan kerja dopamin dalam ganglia basalis atau kerusakan pada jalur nigrostriatal yang dapat menyebabkan gejala parkinson. Ganglia basalis adalah bagian sistem ekstrapiramidal yang mengatur gerakan otomatis dan mempengaruhi awal dan akhir pergerakan. Dopamin menuju ganglia basalis atau striatum melalui jalur nigrostriatal dari substansia nigra. Jalur ini adalah bagian dari sistem ekstrapiramidal dan bertanggung jawab atas regulasi motorik. Gangguan gerak seperti parkinsonisme, yang ditandai dengan rigiditas, tremor, dan bradikinesia, dapat terjadi karena kekurangan dopamin pada jalur ini.¹² Kadar

dopamin di jalur nigrostriatal normal pada *pasien skizofrenia*. Namun, karena pemberian terapi antipsikotik, kadar dopamin awalnya normal turun, yang menyebabkan gejala ekstrapiramidal.¹³

Studi ini menunjukkan bahwa penggunaan antipsikotik kombinasi menyebabkan efek samping sindrom ekstrapiramidal yang paling banyak, sebesar 34%. Ini sejalan dengan teori¹⁴ bahwa penggunaan antipsikotik kombinasi dapat meningkatkan kedudukan reseptor D2, yang dapat menyebabkan lebih banyak efek samping sindrom ekstrapiramidal. Haloperidol dan risperidone sebesar 6,8% adalah kombinasi antipsikotik umum dengan efek samping ekstrapiramidal tertinggi⁵. Hal ini disebabkan oleh afinitas 90% haloperidol terhadap reseptor D2, sedangkan risperidone adalah antagonis yang cukup kuat terhadap reseptor D2. Selain itu, ia melakukan aktivitas reseptor terhadap reseptor $\alpha 1$ dan $\alpha 2$ -adrenergik, yang dapat menyebabkan hipersalivasi.¹⁵ Jadi kemungkinan gejala ekstrapiramidal meningkat jika keduanya digabungkan. Risperidone, dengan konsentrasi 5,8%, adalah obat tunggal yang paling sering menyebabkan efek samping ekstrapiramidal, lebih dari olanzapine dan clozapine. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa risperidone mungkin lebih rentan terhadap efek samping sindrom ekstrapiramidal daripada keduanya. Teori¹⁶ bahwa risperidone memiliki afinitas yang lebih besar terhadap reseptor D2 (63% hingga 89%) daripada obat antipsikotik lain dari golongan atipikal. Obat antipsikotik generasi pertama mencegah dopamin

beraktivitas di jalur mesolimbik. Seseorang dapat mengatasi gejala positif skizofrenia dengan menghadapi hambatan di jalur mesolimbik. Gejala positif termasuk delusi, halusinasi, bicara yang tidak terstruktur, dan perilaku aneh. Obat antipsikotik biasa menghambat jalur mesolimbik dan jalur lain yang tidak perlu dihambat. Jalur nigrostriatal mengatur pergerakan tubuh dan dihambat oleh obat, menyebabkan efek samping ekstrapiramidal.¹¹ Antipsikotik atipikal (generasi kedua) berbeda dari obat-obatan lain karena mereka tidak hanya dapat menghentikan reseptor dopamin pada jalur mesolimbik tetapi juga dapat menghentikan reseptor serotonin pada jalur mesokortikal. Akibatnya, antipsikotik atipikal lebih mampu mengatasi gejala negatif⁵. Afek datar, anhedonia, kurang pembicaraan, dan penarikan diri dari sosial adalah gejala negatif skizofrenia.¹¹ Antipsikotik atipikal menghambat reseptor dopamin D2 dan juga dapat menghambat serotonin 5-HT2A pada jalur dopamin otak. Akibatnya, jika serotonin 5-HT2A dihambat, produksi dopamin dari VTA (Ventral Tegmental Area) meningkat, yang mengakibatkan peningkatan pada jalur mesokortikal dan nigrostriatal.¹³

Hasil analisis bivariat dengan uji Chi-square digunakan pada penelitian ini dimana bertujuan untuk ada tidaknya hubungan yang signifikan antara penggunaan antipsikotik tunggal dan kombinasi terhadap efek samping sindrom ekstrapiramidal pada *pasien skizofrenia*. Uji *Fisher's exact* akan digunakan jika ada nilai *expected count* kurang dari 5, tetapi ini menunjukkan bahwa tidak ada nilai *expected count* lebih dari 5. Dengan demikian, uji Chi-square masih dapat digunakan. Nilai p adalah 0,022 ($p < 0,05$), menurut hasil uji *chi-square*. Hasil ini menunjukkan bahwa ada hubungan statistik antara penggunaan antipsikotik secara tunggal dan kombinasi dan jumlah efek samping sindrom ekstrapiramidal. Penderita skizofrenia yang menggunakan terapi antipsikotik kombinasi akan mengalami efek samping ekstrapiramidal

sebanyak 1,496 kali lebih banyak daripada penderita skizofrenia yang menggunakan terapi antipsikotik tunggal, menurut nilai RR (Relative Risk) sebesar 1.496. Ini didukung oleh penelitian¹⁴ yang menyatakan bahwa kombinasi antipsikotik dapat meningkatkan kedudukan reseptor D2, yang menyebabkan efek samping sindrom ekstrapiramidal.

Simpulan dan Saran

Terapi antipsikotik baik secara tunggal maupun kombinasi merupakan faktor risiko terjadinya kejadian efek samping sindrom ekstrapiramidal dimana terapi kombinasi antipsikotik memiliki 1,5x berisiko terjadi efek samping sindrom ekstrapiramidal dibandingkan dengan terapi tunggal. Oleh karena itu, perlu pemantauan penggunaan terapi antipsikotik *pasien skizofrenia*.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada seluruh pihak yang mendukung dalam penelitian ini khususnya RS Ernaldi Bahar Palembang atas izin dalam pengambilan data.

Daftar Pustaka

1. Istichomah dan Fatihatur R. The Effectiveness of Family Knowledge About Schizophrenia Toward Frequency of Recurrence of Schizophrenic Family Members at Poly Mental Grhasia Mental Hospital D. I. Yogyakarta. *Jurnal Kesehatan Samodra Ilmu*. 2019;10(2): 116-126.
2. Amelia DR dan Anwar Z. Relaps pada Pasien Skizofrenia. *Jurnal Ilmiah Psikologi Terapan*. 2013;1(1): 53-65.
3. Dania H, Faridah IN, Rahmah KF, Abdulah R, Barliana MI, Perwitasari DA, et al. Hubungan Pemberian Terapi Antipsikotik terhadap Kejadian Efek Samping Sindrom Ekstrapiramidal pada Pasien Rawat

- Jalan di Salah Satu Rumah Sakit di Bantul Yogyakarta, *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*. 2019;8(1): 19-30.
4. Yulianty MD, Cahaya N, Srikartika VM. Studi Penggunaan Antipsikotik dan Efek Samping pada pasien Skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Sambang Lihum Kalimantan Selatan, *Jurnal Sains Farmasi dan Klinis*. 2017; 3(2): 153-164.
 5. Julaeha, Vitarani DAN, Dimas AP. Gambaran Efek Samping Antipsikotik Pada Pasien Skizofrenia Pada Bangsal Rawat Inap di RS. Grhasia Yogyakarta. *Farmasains*. 2016;3(1): 35-41.
 6. Hasni D, Muhammad R, Mutiara A. Gambaran Sindrom Ekstrapiramidal pada Pasien Skizofrenia yang Mendapat Terapi Antipsikotik. *Jurnal Kedokteran Yarsi*. 2019;27(3): 90-94.
 7. Lestari NPD dan Suyasa AB. Manajemen Perioperatif Gejala Ekstrapiramidal (EPS) pada Hidrocephalus Tekanan Normal (NPH). *Jurnal Neuroanestesi Indonesia*. 2020; 9(3):183-190.
 8. Wijono R, Nasrun MW, Damping CE. Gambaran dan Karakteristik Penggunaan Triheksifenidil pada Pasien yang Mendapat Terapi Antipsikotik. *J Indon Med Assoc*. 2013;63(1): 14-20.
 9. Sagita W, Dita H, Haiga Y. Prevalensi Tardive Dyskinesia pada Pasien Skizofrenia yang Mendapat Terapi Antipsikotik di RSJ HB Saanin Padang. *Tunas-Tunas Riset Kesehatan*. 2020;10(1): 21-27.
 10. Arimbawa K, Sudira PG, Samatra P, Laksmidewi P, Adnyana MO, Susilawathi NM, et al. 2017. *Neurotrauma & Movement Disorders Improving Knowledge for Saving Lives*. Bali: Udayana University Press.
 11. Elvira SD dan Hadisukanto G. 2017. *Buku Ajar Psikiatri*, Edisi ketiga. Jakarta: Badan Penerbit FKUI.
 12. Fadrial AM, Muchtar F, Rum M, Hisbullah, Tatalaksana Neuroleptik Malignant Syndrome di Intensif Care Unit dengan Impending Organ Failure. *UMI Medical Journal*. 2021;6(2): 89-100.
 13. Stahl SM. 2013. *Stahl's Essential Psychopharmacology*, 4th edition. New York: Cambridge University Press.
 14. Gibson AP, Patel NC, Lauriello J. Antipsychotic Combinations Blind Step or Logical? Though Unsupported by Evidence, Using > 1 Antipsychotic May Make Sense for Some Treatment-Resistant Patients. *Current Psychiatry*. 2008;7(7): 40-47.
 15. Jesić MP, Jesić A, Filipović JB, Zivanović O. Extrapyramidal syndromes caused by antipsychotics. *Med Pregl*. 2012;65(11–12): 521–526.
 16. Indriani A, Ardiningrum W, Febrianti Y. Studi Penggunaan Kombinasi Antipsikotik pada Pasien Skizofrenia di Rumah Sakit Yogyakarta. *Majalah Farmasetika*. 2019;4(1): 201-211.