LITERATURE REVIEW: EFEKTIVITAS DAN PROFIL EFEK SAMPING KOMBINASI RISPERIDONE–CLOZAPINE DIBANDINGKAN DENGAN RISPERIDONE–HALOPERIDOL PADA PASIEN SKIZOFRENIA

Baiq Widya Risma Wardani[1], Aliya Zahratul Hanifah[2], Dewi Angelita Putri[3], Diah Hikmatin Anjanisa[4], Siti Nurain [5], Tri Purma Sari[6]

[1,2,3,4,5,6]*Universitas Mataram*
E-mail : baiqwidya18@gmail.com

ABSTRAK

Skizofrenia merupakan gangguan mental kronis yang ditandai oleh gangguan pada aspek emosi, kognitif, dan perilaku sehingga memerlukan terapi antipsikotik jangka panjang. Pada pasien yang tidak memberikan respons optimal terhadap monoterapi, kombinasi antipsikotik sering digunakan untuk meningkatkan efektivitas terapi. Literature review ini bertujuan untuk membandingkan efektivitas dan profil efek samping kombinasi antipsikotik atipikal–atipikal (Risperidone–Clozapine) dengan kombinasi atipikal–tipikal (Risperidone–Haloperidol) pada pasien skizofrenia. Penelusuran literatur dilakukan melalui database Google Scholar, ProQuest, dan ResearchGate. Hasil telaah menunjukkan bahwa kombinasi Risperidone–Clozapine memiliki kecenderungan memberikan efektivitas yang lebih baik dalam mengendalikan gejala positif maupun gejala negatif skizofrenia serta memiliki risiko efek samping ekstrapiramidal yang lebih rendah dibandingkan kombinasi Risperidone–Haloperidol. Meskipun demikian, kombinasi Risperidone–Haloperidol tetap memberikan manfaat klinis pada kondisi tertentu, namun lebih sering dikaitkan dengan kejadian efek samping ekstrapiramidal. Dengan demikian, kombinasi Risperidone–Clozapine dapat dipertimbangkan sebagai pilihan terapi pada pasien yang tidak memberikan respons optimal terhadap monoterapi dengan tetap memperhatikan pemantauan terhadap efek samping selama pengobatan.

Kata Kunci : *Skizofrenia, Antipsikotik, Risperidone, Clozapine, Haloperidol, Kombinasi Terapi*

ABSTRACT

Schizophrenia is a chronic mental disorder characterized by disturbances in emotional, cognitive, and behavioral functions, requiring long-term antipsychotic treatment. In patients who do not achieve an adequate response to monotherapy, combination antipsychotic therapy is frequently used to improve therapeutic outcomes. This literature review aimed to compare the effectiveness and adverse effect profiles of the atypical–atypical antipsychotic combination (Risperidone–Clozapine) with the atypical–typical combination (Risperidone–Haloperidol) in patients with schizophrenia. A literature search was conducted using the Google Scholar, ProQuest, and ResearchGate. The findings indicated that the Risperidone–Clozapine combination tended to provide greater effectiveness in controlling both positive and negative symptoms of schizophrenia while presenting a lower risk of extrapyramidal side effects than the Risperidone–Haloperidol combination. Although the Risperidone–Haloperidol combination remains clinically beneficial in certain conditions, it is more frequently associated with extrapyramidal side effects. Therefore, the Risperidone–Clozapine combination may be considered a therapeutic option for patients who show an inadequate response to monotherapy, provided that appropriate monitoring of adverse effects is maintained throughout treatment.

Keywords : *Schizophrenia, Antipsychotics, Risperidone, Clozapine, Haloperidol, Combination Therapy*

PENDAHULUAN

Kesehatan jiwa merupakan salah satu isu kesehatan yang menjadi perhatian global. Skizofrenia merupakan salah satu gangguan jiwa kronis yang hingga saat ini masih menjadi masalah kesehatan masyarakat di berbagai negara, termasuk Indonesia. Kata "Schizophrenia" berasal dari kata Yunani, yaitu "Schizo" (terbelah) dan "Phrene" (pikiran), untuk menggambarkan adanya gangguan pada proses berpikir yang bersifat terfragmentasi serta ketidakseimbangan antara fungsi emosi dan pikiran (Ikawati, 2018).

Skizofrenia merupakan gangguan jiwa yang ditandai oleh adanya disfungsi pada aspek emosional, kognitif, dan perilaku. Berdasarkan kriteria diagnostik, diagnosis skizofrenia ditegakkan apabila pasien mengalami sedikitnya dua gejala berupa gejala positif, gejala disorganisasi, atau gejala negatif yang berlangsung secara menetap selama minimal enam bulan (American Psychiatric Association, 2013). Gejala positif pada skizofrenia meliputi waham (*delusion*), halusinasi, perilaku yang aneh atau tidak terorganisasi, serta pola bicara yang tidak terarah dengan perpindahan topik yang tidak saling berkaitan. Sementara itu, gejala negatif ditandai dengan alogia, yaitu penurunan kemampuan berpikir dan berbicara, afek datar atau tumpul, berkurangnya motivasi, menurunnya kemampuan untuk merasakan kesenangan (*anhedonia*), serta kecenderungan menarik diri dari kehidupan sosial (American Psychiatric Association, 2000).

Skizofrenia merupakan salah satu gangguan jiwa dengan prevalensi yang cukup tinggi di tingkat global. Menurut World Health Organization (2022), jumlah penyandang skizofrenia di seluruh dunia diperkirakan mencapai sekitar 24 juta orang atau setara dengan 1 dari 300 penduduk (0,32%). Di Indonesia, Survei Kesehatan Indonesia (SKI) tahun 2023 melaporkan bahwa jumlah kasus gangguan jiwa mencapai 630.827 jiwa (Kemenkes, 2023). Sementara itu, berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, prevalensi skizofrenia di Indonesia tercatat sebesar 7 per 1.000 penduduk, yang menunjukkan adanya peningkatan dibandingkan periode sebelumnya. Kurun waktu 5–10 tahun setelah menjalani perawatan psikiatri pertama di rumah sakit, hanya sekitar 10–20% pasien skizofrenia yang menunjukkan luaran klinis yang baik. Tingkat pemulihan pasien skizofrenia dilaporkan bervariasi, yaitu berkisar antara 10–60%. Dari jumlah tersebut, sekitar 20–30% pasien mampu menjalani kehidupan yang relatif normal, 20–30% lainnya masih mengalami gejala dengan derajat sedang, sedangkan sekitar 40–60% pasien tetap mengalami gangguan yang bermakna dan menetap sepanjang hidupnya (Kaplan *et al.,* 2010 ; Permatasari *et al.,* 2025).

Terapi farmakologis merupakan pendekatan utama dalam penatalaksanaan skizofrenia. Pengobatan dapat diberikan dalam bentuk monoterapi maupun terapi kombinasi menggunakan obat antipsikotik. Secara umum, antipsikotik dibedakan menjadi dua kelompok, yaitu antipsikotik tipikal (generasi pertama) dan antipsikotik atipikal (generasi kedua). Kedua kelompok obat tersebut memiliki mekanisme kerja dan profil efek samping yang berbeda sehingga pemilihannya harus disesuaikan dengan kondisi klinis pasien. Selain bertujuan mengendalikan gejala psikotik, terapi antipsikotik juga diharapkan mampu meningkatkan kepatuhan pengobatan serta kualitas hidup pasien (Fahrul *et al.,* 2014; Surbakti *et al.,* 2022). Pada praktik klinis, tidak semua pasien memberikan respons yang optimal terhadap terapi antipsikotik tunggal. Oleh karena itu, kombinasi dua atau lebih antipsikotik sering digunakan sebagai alternatif pada pasien yang mengalami resistensi terhadap monoterapi. Penggunaan kombinasi antipsikotik dalam praktik klinis berkisar antara 10–30% dan umumnya diberikan pada pasien dengan respons terapi yang kurang memadai.

Salah satu kombinasi yang banyak digunakan adalah kombinasi antipsikotik atipikal–atipikal berupa Risperidone–Clozapine serta kombinasi atipikal–tipikal berupa Risperidone–Haloperidol (Fleischhacker, 2014) (Putri *et al*., 2022).

Berbagai penelitian telah melaporkan efektivitas penggunaan kombinasi antipsikotik pada pasien skizofrenia. Namun, hasil yang diperoleh masih menunjukkan variasi, terutama terkait efektivitas terapi dan profil efek samping antara kombinasi Risperidone–Clozapine dan Risperidone–Haloperidol. Oleh karena itu, diperlukan telaah literatur yang mengintegrasikan hasil-hasil penelitian tersebut sehingga dapat memberikan gambaran yang lebih komprehensif mengenai efektivitas serta keamanan kedua kombinasi terapi tersebut. Berdasarkan uraian tersebut, literature review ini bertujuan untuk menganalisis dan membandingkan efektivitas serta profil efek samping kombinasi antipsikotik atipikal–atipikal (Risperidone–Clozapine) dengan kombinasi atipikal–tipikal (Risperidone–Haloperidol) pada pasien skizofrenia berdasarkan hasil penelitian yang telah dipublikasikan.

METODE

Metode penelitian menggunakan metode *literature review* untuk menganalisis efektivitas serta profil efek samping penggunaan kombinasi antipsikotik atipikal–atipikal (Risperidone–Clozapine) dibandingkan dengan kombinasi atipikal–tipikal (Risperidone–Haloperidol) pada pasien skizofrenia. Penelusuran literatur dilakukan pada bulan Mei 2025 melalui beberapa database, yaitu Google Scholar, ProQuest, dan ResearchGate. Kata kunci yang digunakan meliputi *"Skizofrenia"*, *"Antipsikotik"*, *"Risperidone"*, *"Clozapine"*, *"Haloperidol"*, dan *"Kombinasi Terapi"*.

Artikel diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi meliputi artikel penelitian yang dipublikasikan pada tahun 2015–2025, tersedia dalam bentuk *full text* dan *open access*, serta membahas penggunaan kombinasi antipsikotik Risperidone–Clozapine atau Risperidone–Haloperidol pada pasien skizofrenia. Kriteria eksklusi meliputi artikel yang tidak tersedia dalam *full text*, berbayar, tidak relevan dengan tujuan penelitian, atau berasal dari sumber yang tidak terpercaya.

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Hasil Review

No	Sitasi	Kombinasi Obat	Jenis Kombinasi	Durasi	Persentase Pemakaian	Efektivitas	ES
1	Rissa *et al*., 2020	Risperidone -Clozapine	Atipikal-Atipikal	-	81,2%	Efektif mengurangi gejala positif dan menstabilkan gejala afektif	EPS rendah
2	Hutaga	Risperidone	Atipikal-	1 bulan	54,54%	Meningkatka	EPS

	ol *et al*., 2023	-Clozapine	Atipikal			n respons terhadap clozapine	rendah
3	Indriani *et al.*, 2019	Risperidone -Clozapine	Atipikal-Atipikal	1 bulan	43,4%	Efektif pada pasien resisten terhadap terapi	EPS sedang–rendah
4	Rumagit *et al*., 2021	Risperidone - Haloperidol	Atipikal-Tipikal	-	11,5%	Efek antidopaminergik meningkat.	EPS tinggi
5	Anggriani *et al*., 2022	Risperidone - Haloperidol	Atipikal-Tipikal	4-6 minggu	46,3%	Meningkatkan beberapa aspek kualitas hidup.	EPS minimal tetapi sering terjadi
6	Novita *et al*., 2023	Risperidone - Haloperidol	Atipikal-Tipikal	-	8,7%	-	EPS tinggi

Efektivitas Kombinasi Risperidone–Clozapine

Berdasarkan hasil telaah literatur, kombinasi antipsikotik Risperidone–Clozapine merupakan kombinasi yang paling sering digunakan pada pasien skizofrenia dibandingkan kombinasi antipsikotik lainnya. Rissa *et al.*, (2020) melaporkan bahwa kombinasi tersebut digunakan sebesar 81,2% pada pasien gangguan mental psikotik di RSJ Grhasia Yogyakarta. Hasil yang serupa juga dilaporkan oleh Hutagaol *et al.,* (2023) dan Indriani *et al.*, (2019), dengan persentase penggunaan masing-masing sebesar 54,54% dan 43,4%. Ketiga penelitian tersebut menunjukkan bahwa kombinasi Risperidone–Clozapine banyak dipilih terutama pada pasien yang tidak memberikan respons optimal terhadap terapi antipsikotik tunggal.

Efektivitas kombinasi tersebut dijelaskan melalui mekanisme kerja kedua obat yang saling melengkapi. Risperidone memiliki okupansi reseptor dopamin D2 yang lebih tinggi dibandingkan clozapine sehingga penambahan risperidone diharapkan dapat meningkatkan respons terapi pada pasien yang resisten terhadap monoterapi clozapine. Selain itu, antagonisme terhadap reseptor serotonin 5-HT2A turut berkontribusi dalam perbaikan gejala positif maupun gejala negatif skizofrenia. Durasi terapi yang paling banyak dilaporkan pada kombinasi ini adalah satu bulan, terutama pada fase pemeliharaan. Pada fase tersebut, terapi bertujuan mempertahankan stabilitas kondisi pasien sekaligus mencegah kekambuhan. Selain menunjukkan efektivitas yang baik, kombinasi Risperidone–Clozapine juga memiliki profil keamanan yang relatif lebih baik karena kejadian efek samping ekstrapiramidal dilaporkan lebih rendah dibandingkan kombinasi yang melibatkan antipsikotik tipikal. Pemantauan terhadap efek samping seperti tremor, hipersalivasi, rigiditas, maupun efek metabolik, tetap diperlukan selama terapi berlangsung.

Efektivitas Kombinasi Risperidone–Haloperidol

Penggunaan kombinasi Risperidone–Haloperidol lebih sedikit dilaporkan dalam penelitian yang direview. Rumagit *et al.,* (2021) melaporkan persentase penggunaan sebesar 11,5%, sedangkan Novita *et al.,* (2023) melaporkan sebesar 8,7%. Meskipun demikian, Anggriani *et al.,* (2022) menunjukkan bahwa kombinasi tersebut masih memberikan manfaat klinis berupa perbaikan beberapa aspek kualitas hidup pasien setelah menjalani terapi selama 4–6 minggu. Secara farmakologis, kombinasi Risperidone–Haloperidol meningkatkan efek antidopaminergik karena kedua obat memiliki afinitas terhadap reseptor dopamin D2. Kondisi tersebut berkontribusi terhadap perbaikan gejala psikotik, namun juga meningkatkan kemungkinan munculnya efek samping. Rumagit *et al.,* (2021) melaporkan bahwa kombinasi ini berpotensi meningkatkan risiko pemanjangan interval QTc, sedasi, serta sindrom neuroleptik malignan sehingga memerlukan pemantauan yang lebih ketat selama terapi. Meskipun mampu memberikan manfaat klinis, hasil penelitian Anggriani *et al.,* (2022) menunjukkan bahwa perbaikan kualitas hidup pasien belum terjadi pada seluruh domain. Aktivitas sehari-hari serta gejala cemas dan depresi masih menunjukkan adanya keterbatasan sehingga efektivitas kombinasi ini masih perlu dipertimbangkan berdasarkan kondisi klinis masing-masing pasien.

Perbandingan Profil Efek Samping

Perbedaan antara kedua kombinasi antipsikotik yang direview terletak pada profil efek samping ekstrapiramidal (EPS). Ketiga penelitian yang mengevaluasi kombinasi Risperidone–Clozapine secara konsisten melaporkan bahwa kombinasi tersebut memiliki kejadian EPS yang relatif rendah. Meskipun masih ditemukan gejala seperti tremor, rigiditas, atau hipersalivasi pada sebagian pasien, kejadian tersebut umumnya dapat dikendalikan melalui pemberian triheksifenidil sebagai terapi adjuvan. Sebaliknya, kombinasi Risperidone–Haloperidol secara konsisten dikaitkan dengan kejadian EPS yang lebih tinggi. Novita *et al.,* (2023) melaporkan bahwa sebagian besar pasien yang menggunakan kombinasi tersebut mengalami distonia, parkinsonisme, tremor, hipersalivasi, maupun rigiditas. Temuan tersebut didukung oleh Rumagit *et al,* (2021) yang menjelaskan bahwa penggunaan haloperidol bersama risperidone meningkatkan efek antidopaminergik sehingga risiko terjadinya EPS menjadi lebih besar. Selain EPS, kombinasi Risperidone–Haloperidol juga dilaporkan memiliki potensi meningkatkan risiko sedasi, pemanjangan interval QTc, serta interaksi obat yang memerlukan pemantauan lebih ketat dibandingkan kombinasi antipsikotik atipikal–atipikal.

Implikasi Klinis

Berdasarkan keseluruhan hasil penelitian yang direview, kombinasi Risperidone–Clozapine menunjukkan kecenderungan memberikan keseimbangan yang lebih baik antara efektivitas terapi dan keamanan penggunaan dibandingkan kombinasi Risperidone–Haloperidol. Kombinasi Risperidone–Clozapine lebih sering digunakan pada pasien yang tidak memberikan respons terhadap monoterapi secara konsisten dan menunjukkan kejadian efek samping ekstrapiramidal yang lebih rendah. Sementara itu, kombinasi Risperidone–Haloperidol masih memiliki peran dalam praktik klinis, terutama pada kondisi tertentu yang memerlukan pengendalian gejala psikotik. Namun, penggunaannya perlu disertai pemantauan yang lebih ketat mengingat tingginya risiko efek samping ekstrapiramidal serta potensi interaksi obat yang dapat memengaruhi keamanan terapi.

KESIMPULAN

Kombinasi obat antipsikotik Risperidone dan Clozapine (atipikal-atipikal) lebih efektif dalam mengatasi gejala positif dan negatif skizofrenia dibandingkan dengan kombinasi Risperidone dan Haloperidol (atipikal-tipikal), dengan persentase pemakaian mencapai 81,2%. Kombinasi Risperidone-Clozapine juga menunjukkan efek samping ekstrapiramidal yang lebih rendah, sementara kombinasi Haloperidol berisiko tinggi terhadap gejala ekstrapiramidal seperti distonia dan parkinsonisme. Durasi terapi untuk Risperidone-Clozapine umumnya 1 bulan, sedangkan Haloperidol 4-6 minggu. Kombinasi Risperidone dan Clozapine direkomendasikan untuk pasien yang resisten terhadap terapi, sedangkan kombinasi Haloperidol tidak disarankan. Pemantauan efek samping dan penyesuaian dosis sangat penting untuk mencapai hasil terapi yang optimal.

DAFTAR PUSTAKA

American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed., text rev.; DSM-IV-TR). American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.; DSM-5). Dalam Z. Ikawati (Ed.), *Tata laksana terapi penyakit sistem syaraf pusat* (Edisi 1). Bursa Ilmu.

Anggriani, Y., Khairunisa, D., Wilson, W., & Andayani, N. (2022). Analisis perbandingan kualitas hidup pasien skizofrenia fase stabil pada pengobatan kombinasi risperidon-haloperidol dengan kombinasi klozapin-risperidon-haloperidol di Rumah Sakit Jiwa Provinsi Kalimantan Barat. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy, 11*(1), 1–10.

Fahrul, F., Mukaddas, A., & Faustine, I. (2014). Rasionalitas penggunaan antipsikotik pada pasien skizofrenia di instalasi rawat inap jiwa RSD Madani Provinsi Sulawesi Tengah periode Januari–April 2014. *Natural Science: Journal of Science and Technology, 3*(2).

Hutagaol, S., Veriyanti, P. R., Jerry, J., Wulandari, A., Putri, E. T., Febriani, A., et al. (2023). Gambaran pola penggunaan obat antipsikotik kombinasi pada pasien skizofrenia paranoid rawat jalan di Rumah Sakit Jiwa Dr. Soeharto Heerdjan. *Jurnal Kesehatan Masa Depan, 2*(2), 113–137.

Ikawati, Z. (2018). *Tata laksana terapi penyakit sistem syaraf pusat* (Edisi 1). Bursa Ilmu.

Indriani, A., Ardiningrum, W., & Febrianti, Y. (2020). Studi penggunaan kombinasi antipsikotik pada pasien skizofrenia di rumah sakit Yogyakarta. *Majalah Farmasetika, 4*, 201–211.

Kaplan, H. I., Sadock, B. J., & Grebb, J. A. (2010). *Sinopsis psikiatri: Ilmu pengetahuan perilaku psikiatri klinis*. Binarupa Aksara.

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2023). *Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

Permatasari, M. A., Rihadini, R., & Romadhoni, R. (2025). Gambaran karakteristik pasien skizofrenia di RSUD Dr. Gunawan Mangunkusumo Kabupaten Semarang. *Jurnal Ilmiah Multidisiplin Ilmu, 2*(6), 247–257.

Putri, I. A., Amnan, & Maharani, B. F. (2022). Skizofrenia: Suatu studi literatur. *Journal of Public Health and Medical Studies, 1*(1), 1–12.

Riset Kesehatan Dasar. (2018). *Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

Rissa, M. M., Darmawan, E., & Siwinarni, A. (2020). Profil penggunaan obat kombinasi risperidone-clozapine dan risperidone dengan antipsikotik lain pada pasien gangguan mental psikotik di Rumah Sakit Jiwa Grhasia Yogyakarta. *Jurnal Surya Medika*, *5*(2), 131–138.

Rumagit, P., Tampa'i, R., Pareta, D., & Tombuku, J. L. (2021). Potensi interaksi obat antipsikotik pada pasien skizofrenia paranoid di Rumah Sakit Jiwa Prof. Dr. V. L. Ratumbuysang. *Jurnal Biofarmasetikal Tropis*, *4*(1), 88–96.

Surbakti, C. I., Sinaga, T. A., & Sianipar, A. Y. (2022). Profil penggunaan obat antipsikotik pada pasien orang dengan gangguan jiwa (ODGJ) di UPT Puskesmas Helvetia Kota Medan. *Journal of Pharmaceutical and Sciences*, *5*(2), 187–192.

World Health Organization. (2022). *Schizophrenia*. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia