

CLOZAPINE PADA SKIZOFRENIA PARANOID DENGAN OBESITAS: SEBUAH LAPORAN KASUS

Dewa Nyoman Krisna Arijaya
Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar, Bali.

ABSTRAK

Pengobatan skizofrenia dengan menggunakan antipsikotik atipikal memberikan remisi gejala dan efek samping yang berbeda antara individu. Penggunaan metode dengan mencari obat yang tepat sering berdampak pada kepatuhan pasien pada pengobatan. Pada kasus pasien perempuan umur 26 tahun didiagnosis dengan skizofrenia paranoid dan menggunakan pengobatan clozapine 2x25 mg selama 6 bulan. Gejala skizofrenia sudah mereda dan pasien dapat beraktifitas namun pengobatan dihentikan oleh orang tua. Pengobatan dihentikan oleh karena terjadi peningkatan berat badan pasien menjadi 80 kg dari berat awal 65 kg. Clozapine meningkatkan berat badan dengan beberapa mekanisme. Genetik dan lingkungan mempengaruhi kerentanan seseorang dalam mengalami peningkatan berat badan. Kenaikan berat badan yang cukup besar juga dapat menyebabkan kenaikan komorbiditas terkait obesitas dan risiko kesehatan diabetes mellitus seperti tipe II, hipertensi, penyakit jantung dan kanker. Pengobatan selanjutnya diganti menggunakan antipsikotik atipikal berupa risperidon dengan dosis equivalen. Diberikan pula edukasi dan menjaga kepatuhan pengobatan.

Kata kunci: clozapine, skizofrenia paranoid, obesitas

CLOZAPINE ON PARANOID SCHIZOPHRENIA WITH OBESITY: A CASE REPORT

ABSTRACT

Treatments of schizophrenia using atypical antipsychotics provide remission of symptoms and side effects differ between individuals. The use of the method by finding the right medication often has an impact on patient adherence to treatment. In the case of a female patient aged 26 years was diagnosed with paranoid schizophrenia and clozapine treatment using 2x25 mg for 6 months. Schizophrenic symptoms had subsided and the patient can work, but the treatment was stopped by the parents. Treatment was discontinued because of patient body weight increased to 80 kg from initial weight 65 kg. Clozapine increases the weight by several mechanisms. Genetic and environmental influences susceptibility to gain weight. Weight gain can also cause a large enough increase in obesity-related comorbidities and health risks such as type II diabetes mellitus, hypertension, heart disease and cancer. Subsequent treatment be changed using atypical antipsychotics risperidone at a dose equivalent. Given also educate and maintain compliance with treatment.

Keywords: clozapine, paranoid schizophrenia, obesity

PENDAHULUAN

Kualitas hidup penderita skizofrenia sangat terganggu baik dari melakukan aktivitas sehari-hari maupun sosialnya. Skizofrenia merupakan penyakit yang paradigmatik di mana penelitian pharmacogenomik dan farmakogenetik dapat dan telah diterapkan. Sebuah gangguan kejiwaan yang menghancurkan yang mempengaruhi kurang lebih 1% dari populasi, skizofrenia telah diobati dengan berbagai farmako terapi. Pengobatan dengan antipsikotik spesifik sering berdasarkan prinsip hasil dengan trial and error untuk menentukan obat yang optimal dan dosis yang memaksimalkan respon dan meminimalkan toksisitas. Terlepas dari beragam obat-obatan yang tersedia, 10-20% pasien pada awalnya tidak membaik dengan terapi obat antipsikotik (Harold, 2010).

Pada 20-30% pasien yang merespon dengan pengobatan awal akan kambuh dan akhirnya masuk ke fase program pengobatan pemeliharaan, dan beberapa akan mengalami efek samping yang serius yang menyebabkan mereka untuk berhenti berobat. Dengan pengenalan Klorpromazin pada tahun 1952, pasien yang menderita psikosis mampu ditangani. Klorpromazin dan antipsikotik tipikal lainnya (misalnya haloperidol) pada uji in vitro menunjukkan afinitas yang tinggi untuk berikatan dengan reseptor dopamin D2. Secara khusus, potensi mereka untuk mengikat D2 berkorelasi baik dengan potensi klinis mereka (Malhotra, 2006).

Dikenalkannya clozapine, 'atipikal' antipsikotik, pada akhir tahun 1980 telah menyebabkan kemajuan signifikan dalam manajemen farmakologi skizofrenia. Kerja clozapine pada berbagai reseptor di sistem saraf pusat (CNS) seperti pada reseptor serotonergik, reseptor dopaminergik, histaminergik, adrenergik dan kolinergik

dianggap bertanggung jawab untuk keuntungan terapeutik. Semenjak itu mulai dikembangkan berbagai antipsikotik atipikal berdasarkan model clozapine (Leadbetter, 2002).

Meskipun kedua kelas antipsikotik tipikal dan atipikal memberikan derajat keberhasilan yang tinggi, namun tidak dapat mengatasi semua gejala penyakit. Terdapat berbagai reaksi yang berbeda antara masing-masing individu dengan pengobatan antipsikotik. Variasi antara masing-masing individu dalam respon obat antipsikotik menciptakan dilema klinis yang paling sering ditangani oleh uji coba obat empiris (Ozdemir, 2009).

Respon yang buruk terhadap terapi obat antipsikotik dan/atau dalam masa pengembangan (pemeliharaan) ditemukan efek samping yang merugikan dapat menyebabkan pasien tidak patuh, gangguan psikososial dan hasil yang buruk. Sayangnya, upaya untuk mengidentifikasi prediktor biologis atau klinis dari respon pasien dan profil efek samping yang merugikan selama obat antipsikotik pengobatan telah banyak berhasil. Pada laporan kasus berikut berupa pasien perempuan umur 26 tahun yang didiagnosis skizofrenia paranoid namun dengan berat badan 80 kg, tinggi 163 cm dengan BMI 30 termasuk dalam obesitas grade II berdasarkan kriteria WHO untuk Asia.

ILUSTRASI KASUS

Pasien merupakan pasien rawat inap di Ruang Lely kamar 6. Pasien diwawancara dalam posisi duduk di kursi penunggu dengan didampingi ibunya. Pasien memakai baju lengan pendek berwarna hijau dan celana pendek jeans dan memakai sandal berwarna hitam. Pasien tampak rapi dengan rambut diikat. Pasien kelihatan tenang saat wawancara. Ketika ditanya nama, pasien mampu menjawab dengan benar. Pasien mengatakan dirinya

merasa takut ketika diminta untuk menjawab soal. Pasien merasa takut dengan buku. Ia merasa buku-buku itu terus mengejar-ngejar dirinya. Ia juga sempat melihat bayangan. Namun kini ia tidak lagi melihatnya. Ia juga mengatakan dulu pernah mendengar suara-suara namun ia tidak mau mengingat suara lagi. Kemudian pasien kembali terdiam wawancara kemudian dihentikan.

Ibu pasien mengatakan pasien dibawa ke rumah sakit sanglah karena pasien berteriak-teriak dan menangis sejak satu hari sebelum masuk rumah sakit. Keluhan ini disertai dengan keluhan susah tidur, tidak mau makan dan tidak mau mandi yang muncul sejak dua hari sebelum masuk rumah sakit. Beberapa hari sebelumnya pasien juga dikatakan sering bengong dan marah-marah sendiri serta tidak mendengarkan apa yang dikatakan orang tuanya. Bahkan pasien dikatakan sering menyuruh orangtuanya pergi dan menjauhi dari dirinya. Mereka sempat menanyakan kepada pasien mengapa ia bersikap seperti itu, tetapi pasien hanya mau menjawab kalau ada suara yang menyuruhnya seperti itu. Pasien lantas terdiam dan lebih sering bengong.

Dikatakan pasien sudah lama sakit dan sempat dibawa ke dokter spesialis. Sakit ini bermula sejak pasien mulai mengerjakan tugas akhirnya (skripsi) kurang lebih 2 tahun yang lalu. Ibu pasien mengatakan bahwa anaknya termasuk anak yang tidak begitu cerdas namun mempunyai semangat yang tinggi untuk melanjutkan sekolahnya. Ketika mulai menyusun tugas akhir, pasien mengalami kesulitan dan meminta bantuan kepada temannya untuk membantu menyelesaikan tugasnya. Namun ternyata teman pasien tidak serius membantunya sehingga dikatakan skripsinya tidak selesai dikerjakan.

Mulai sejak itu pasien menjadi lebih sering bengong, suka marah-marah dan takut apabila bertemu dengan orang lain apalagi di tempat keramaian. Pasien bahkan sering sekali berlindung di belakang ibunya apabila bertemu dengan seseorang. Bahkan pasien juga dikatakan takut melihat baju yang ada gambarnya dan menyuruh ibunya untuk membalikkan baju tersebut. Pasien dikatakan tidak pernah mengamuk sebelumnya dan tidak pernah melakukan percobaan bunuh diri. Setelah berobat ke dokter specialist, pasien menunjukkan tanda-tanda perbaikan. Namun karena obat yang diberikan dikatakan banyak dan minum obat dalam waktu yang lama, ibu pasien takut anaknya terkena sakit ginjal. Karena melihat anaknya bisa normal tanpa obat, akhirnya obat yang diberikan dihentikan oleh ibunya kurang lebih 6 bulan yang lalu.

Sebelum anaknya seperti ini, dikatakan anaknya tidak pernah mengalami sakit yang berat. Sekitar satu tahun yang lalu, ia dikatakan sempat jatuh dari sepeda motor saat kembali bekerja di kantor notaries tempat ia bekerja dulu. Ia sempat dirawat di rumah sakit wangaya dan dilakukan foto CT scan. Dikatakan hasil CT scannya normal. Riwayat penyakit lain seperti darah tinggi, kencing manis, penyakit jantung disangkal oleh keluarganya.

Pasien sebelumnya dikatakan berobat di dokter spesialis jiwa sejak 2 tahun yang lalu. Pasien dikatakan rutin kontrol dan minum obat. Namun sejak 6 bulan terakhir pasien tidak lagi minum obat karena dirasa pasien bertambah berat badannya. Ibu pasien memutuskan berhenti berobat karena takut anaknya menjadi sangat besar dan terkena sakit ginjal akibat penggunaan obat dalam waktu yang lama. Ibu pasien mengatakan anaknya tidak pernah

merokok, minum-minuman beralkohol maupun menggunakan obat terlarang.

Pada pemeriksaan didapatkan berat badan pasien 80kg, tinggi badan pasien 163 cm dan BMI pasien 30. Pada pemeriksaan fisik didapatkan status general dalam batas normal. Status neurologi tidak didapatkan adanya kelainan. Pada status psikiatri, kesan umum pasien tampak tidak rapi dalam menggunakan pakaian, roman muka terlihat lebih tua dari umur, tampak sedih, didapatkan konsentrasi dan perhatian menurun, mood/afek sedih/appropriate. Pada bentuk pikir didapatkan bentuk pikir nonlogis nonrealis, arus pikir inkoheren, isi pikir waham curiga, ide bunuh diri tidak ada. Pada persepsi ditemukan halusinasi auditorik dan ilusi tidak ditemukan. Dorongan instingtual gangguan tidur/insomnia ada. Pasien dengan memiliki tilikan 2.

Diagnosis multiaxial pasien adalah axis I: Skizofrenia Paranoid, axis II: Ciri kepribadian Tertutup (introvert), axis III: Obesitas tingkat II, axis IV: masalah dengan primary support group, axis V: GAF 70-61. Adapun terapi pada awalnya yang sudah digunakan pasien adalah clozapine 2x25 mg serta psikoterapi, namun tidak berobat lagi selama enam bulan akibat kenaikan berat badan pasien dan ibu pasien takut anaknya semakin besar. Terapi saat dirumah sakit diberikan risperidon 2x2mg.

DISKUSI

Skizofrenia adalah penyakit multifaktorial yang kompleks dengan pengaruh dari genetik dan lingkungan. Nosologi saat ini yang didefinisikan oleh DSM - IV membagi gejala skizofrenia menjadi dua kelompok besar yaitu gejala positif dan gejala negatif. Gejala positif diakibatkan oleh kelebihan atau distorsi fungsi-fungsi normal tertentu sementara

gejala negative sebaliknya, diakibatkan oleh berkurangnya fungsi normal lainnya. Kelompok gejala positif dapat kemudian dibagi lagi menjadi dua dimensi yaitu gejala psikotik dan gejala disorganisasi. Gejala psikotik meliputi distorsi atau membesar-besarkan pemikiran inferensial (delusi) dan persepsi (halusinasi). Gejala disorganisasi termasuk distorsi dalam bahasa dan komunikasi (disorganisasi bicara) dan monitoring perilaku (perilaku sangat tidak teratur atau katatonik). Kelompok gejala negatif adalah dicirikan terutama oleh masalah dalam pengurangan jangkauan dan intensitas ekspresi emosional (afektif merata), kelancaran dan produktivitas berpikir dan berbicara (alogia), dan inisiasi perilaku yang diarahkan pada tujuan (avolition) (Harold, 2010, Rusdi, 2001).

Obat antipsikotik merupakan sarana terbaik yang tersedia untuk mengobati gejala orang yang menderita skizofrenia, namun ada variabilitas yang signifikan dalam respon klinis terhadap obat-obatan psikotropika. Contohnya clozapine, prototipe antipsikotik atipikal, dimana hanya 30-60% dari individu-individu resisten terhadap antipsikotik khas mungkin menunjukkan respon klinis menguntungkan sehubungan dengan gejala positif dan gejala negatif yang terjadi (Shaikh, 2005).

Studi farmakogenetik, dalam upaya untuk menjelaskan genetik prediktor respon global (misalnya gabungan ukuran gejala positif dan negatif), telah difokuskan pada dampak polimorfisme genetik pada serotonin (5-hydroxytryptamine) reseptor sistem seperti 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} dan 5-HT₆, begitu juga dengan reseptor dopaminergik seperti D₂, D₃ dan D₄ yang berkaitan dengan kemampuan clozapine untuk mengatasi gejala positif dan negatif (Masellis, 2000).

Beberapa model telah diajukan untuk menjelaskan perkembangan gejala positif dan negatif dalam skizofrenia dan jelas dari mayoritas mereka bahwa defisit dalam kognisi yang terlibat. Penelitian neuropsikologi pada skizofrenia telah menunjukkan bahwa ada defisit besar dalam kognitif proses seperti verbal dan kerja memori, perhatian, dan fungsi eksekutif. Dengan demikian, memahami sifat defisit kognitif pada skizofrenia dapat membantu untuk menjelaskan mekanisme saraf dasar yang mendasari presentasi klinis secara keseluruhan. Ada bukti dari beberapa penelitian yang menunjukkan bahwa clozapine dapat memperbaiki defisit kognitif yang mendasari skizofrenia (Cichon, 2000). Sistem mesokortikolimbik merupakan jalur anatomi dan fisiologis penting sehubungan dengan terjadinya disfungsi kognitif pada skizofrenia. Proyeksi dopaminergik dari daerah tegmental ventral di batang otak naik ke daerah limbik dan prefrontal dorsolateral korteks (jalur mesokortikolimbik) terganggu. Reseptor D_1 dopamin berada dalam konsentrasi tinggi pada korteks prefrontal dorsolateral, dan memainkan peran penting dalam modulasi sirkuit mesokortikolimbik dan fungsi kognitif pada skizofrenia. Selain itu clozapine merupakan antagonis reseptor dopamin D_1 , dan ini diduga menjadi penting dalam respon klinis yang unik. Dengan demikian, gen reseptor D_1 dopamin adalah gen kandidat prioritas tinggi untuk dinilai dalam memprediksi respon terhadap clozapine sehubungan dengan kognisi pada skizofrenia. Dalam studi percontohan dari 35 pasien skizofrenia, yang terlibat dalam uji coba secara acak, prospektif klinis clozapine, ditemukan hubungan yang signifikan antara hulu reseptor D_1 polimorfisme gen dan perubahan dalam skor di Wisconsin Card Sort Test, yang mengukur kerja memori,

perhatian dan fungsi eksekutif, dinilai sebelum dan setelah pengobatan dengan clozapine. Ditemukan juga bukti yang menunjukkan bahwa polimorfisme reseptor dopamin D_1 di hulu dikaitkan dengan modulasi dorsolateral prefrontal cortex aktivitas metabolik, sebagaimana dinilai oleh fluoro-2-deoxyD-glukosa (FDG) PET setelah pengobatan clozapine, dan bahwa ini adalah prediksi tindakan respon klinis (Potkin, 2002). Clozapine, prototipe antipsikotik atipikal, tetap agen yang paling efektif untuk pengobatan refraktori skizofrenia dan dalam beberapa tahun terakhir telah mendapatkan banyak popularitas sebagai pengobatan lini pertama, namun di antara antipsikotik atipikal, clozapine tampaknya memiliki efek meningkatkan berat badan terbesar. Beberapa pasien dapat memperoleh sebanyak 50 kg selama masa pengobatan 1 tahun. Data dari beberapa kepustakaan menunjukkan bahwa 13-85 % dari pasien yang diobati dengan clozapine mengalami peningkatan berat badan (Allison, 2009). Dari penelitian ditemukan bahwa kejadian kumulatif dari semua pasien mencapai 20 % kelebihan berat badan, mewakili kesehatan jangka panjang yang signifikan dengan risiko > 50 %. Efek samping ini dapat merusak kepatuhan, menyebabkan kambuh, dan juga dapat menyebabkan signifikan psikologis dan morbiditas medis. Kenaikan berat badan yang cukup besar juga dapat menyebabkan kenaikan komorbiditas terkait obesitas dan risiko kesehatan diabetes mellitus seperti tipe II, hipertensi, penyakit jantung, disfungsi pernafasan dan beberapa jenis kanker, yang semuanya terkait dengan kematian yang signifikan (Leadbetter, 2002). Adanya variabilitas yang cukup besar antara individu sehubungan dengan kemampuan antipsikotik untuk mendorong kenaikan berat badan, yaitu tidak semua pasien yang diobati dengan

clozapine mengalami kenaikan berat badan. Dengan demikian, efek samping dari kenaikan berat badan terjadi hanya dalam proporsi pasien yang diobati yang cenderung untuk efek samping ini. sekarang kemungkinan bahwa variabilitas ini dalam kecenderungan pasien untuk mendapatkan berat badan adalah ditentukan oleh kombinasi genetik dan faktor lingkungan (Umbricht, 2004).

Faktor genetik dapat mencakup farmakokinetik (yaitu faktor yang terlibat dalam metabolisme dan eliminasi obat dari tubuh) serta farmakodinamik (yaitu faktor langsung aksi obat dalam tubuh). Variasi genetik dalam faktor farmakodinamik seperti reseptor dapat dikenai beberapa pasien memiliki reseptor dengan afinitas yang lebih tinggi untuk obat dan memungkinkan prediksi pasien yang paling mungkin untuk merespon atau mengembangkan efek samping. Perbedaan genetik dalam faktor-faktor farmakokinetik seperti enzim metabolisme obat kurang pada beberapa bentuk enzim aktif kurang sehingga kadar plasma obat yang lebih tinggi, dan ini juga memungkinkan respon prediksi yang baik dan kecenderungan untuk terjadinya efek samping. Sebuah kecenderungan genetik kenaikan berat badan yang diinduksi clozapine telah disarankan dan bukti yang ada menunjukkan bahwa berat badan dan perilaku makan yang dipengaruhi oleh faktor genetik (Henderson, 2000).

Peningkatan berat badan yang disebabkan oleh antipsikotik atipikal mungkin akan terjadi karena kombinasi dari gangguan dan perubahan mekanisme kontrol saat kenyang, pengeluaran energi, metabolisme dan lipogenesis, meskipun ada jumlah terbatas penelitian berusaha untuk mengungkap mekanisme yang tepat (Meltzer, 2005).

Secara kolektif, data dari beberapa paradigma penelitian konvergen dan menunjukkan bahwa kenaikan berat badan disebabkan oleh antipsikotik atipikal dan obesitas hasil dari interaksi beberapa neurotransmitter/reseptor, dengan perubahan yang dihasilkan dalam nafsu makan dan perilaku makan (Comuzzie, 2008).

Pasien yang diobati dengan clozapine umumnya mengeluh bahwa mereka memiliki ketidakmampuan untuk mengendalikan nafsu makan mereka bahkan setelah makan makanan lengkap. Sinyal kenyang muncul dalam berbagai bidang, termasuk saluran penciuman dan gustatori, esophagus, perut, hati, dan usus, dan diproses di hipotalamus, yang memberikan kontribusi untuk peraturan dan pemeliharaan berat tubuh homeostasis individu. Oleh karena itu, ada kemungkinan bahwa beberapa antipsikotik dapat mengganggu pengolahan kenyang di hipotalamus dengan mengikat reseptor terlibat dalam berat badan dan regulasi kenyang (Wade, 2001, Liebowitz, 2000, Wurtman, 2003).

Studi di hewan dan manusia telah menunjukkan bahwa peningkatan serotonin nafsu makan menurun, dan penurunan serotonin terjadi peningkatan nafsu makan. Peptida yang memberikan efek yang paling signifikan pada pengaturan nafsu makan dan pengaturan berat adalah leptin. Leptin disekresi oleh adiposit dalam proporsi langsung dengan jumlah lemak yang tersimpan dalam sel itu. Hal ini diyakini untuk bertindak pada tingkat hipotalamus, di mana memulai kaskade kejadian yang mengarah pada regulasi nafsu makan, pengeluaran energi dan kejenuhan (Basile, 2001).

Dalam penelitian terbaru oleh Morimoto et al, injeksi pusat leptin ke otak tikus menyebabkan penurunan nafsu makan di alam liar dibandingkan

denga tikus kontrol (Blundell, J.E, 2004).

Pada pasien setelah mendapatkan pengobatan mengalami peningkatan berat badan yang signifikan. Clozapine dipercaya menyebabkan peningkatan berat badan pada pasien ini. Clozapine bekerja pada reseptor D2 dan D1 secara lemah namun sebagai noradrenolitik, antikolinergik, antihistamin dan inhibisi reaksi arosal yang kuat. Dengan dosis equivalen dengan risperidon sebanyak 25 mg clozapine dengan 2 mg risperidon. Pengobatan pasien diganti dengan menggunakan risperidon 2x2 mg.

Diagnosis obesitas tingkat II sendiri ditegaskan berdasarkan kriteria WHO yang menyatakan BMI lebih dari 30 untuk orang Asia sebagai obesitas tingkat II. BMI diukur menggunakan berat badan dalam kilogram dibagi dengan kuadrat dari tinggi badan dalam meter.

RINGKASAN

Pengobatan skizofrenia dengan antipsikotik atipikal memberikan penyembuhan dari gejala yang terjadi. Respon setiap individu dalam pengobatan berbeda. Beberapa efek samping yang ditakutkan dan dapat menyebabkan terganggunya kepatuhan pengobatan berupa peningkatan berat badan terutama dalam pengobatan menggunakan clozapine. Pada pasien wanita yang sudah dalam kondisi obesitas hal ini menjadi sangat diperhatikan. Pada beberapa penelitian clozapine dapat meningkatkan berat badan 50-60 kg dalam masa pengobatan 6 bulan sampai 1 tahun. Terdapat beberapa mekanisme kompleks dalam kerja clozapine sehingga dapat meningkatkan berat badan.

Mekanisme bisa dengan dinganggunya kerja leptin berupa peptide yang paling bertanggung jawab dalam mengatur

perasaan kenyang dan nafsu makan. Leptin sendiri dihasilkan oleh sel adiposit berbanding lurus dengan jumlah lemak yang terkandung. Kerja clozapine pada hipotalamus dipercaya mengganggu mekanisme ini.

Pada pasien yang menggunakan clozapine dan mengalami peningkatan berat badan pengobatan diganti dengan menggunakan antipsikotik atipikal dengan penyesuaian dosis efektif yang sudah terbukti menghilangkan gejala pasien. Pada kasus diganti dengan memberikan risperidon.

DAFTAR PUSTAKA

- Allison, D.B., Mentore, J.L., Heo, M., Chandler, L.P., Cappelleri, J.C., Infante, M.C. and Weiden, P.J. (2009) Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am. J. Psychiatry*, 156, 1686–1696
- Basile, V.S., Masellis, M., McIntyre, R.S., Meltzer, H.Y., Lieberman, J.A. and Kennedy, J.L. (2001) Genetic dissection of atypical antipsychotic-induced weight gain: novel preliminary data on the pharmacogenetic puzzle. *J. Clin. Psychiatry*, 62,45–66.
- Blundell, J.E. (2004) Serotonin and appetite. *Neuropharmacology*, 23, 1537–1551.
- Cichon, S., Nothen, M.M., Rietschel, M. and Propping, P. (2000) Pharmacogenetics of schizophrenia. *Am. J. Med. Genet.*, 97,98–106
- Comuzzie, A.G. and Allison, D.B. (2008) The search for human obesity genes. *Science*, 280, 1374–1377.
- Harold I Kaplan, Benjamin J Sadock, Jack A Grebb. 2010. *Sinopsis Psikiatri*. Jakarta: Binarupa Aksara.
- Henderson, D.C., Cagliero, E., Gray, C., Nasrallah, R.A., Hayden, D.L., Schoenfeld, D.A. and Goff, D.C. (2000)

- Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study. *Am. J. Psychiatry*, 157, 975–981.
- John Rush, Andrew A, Nierenberg M. Mood Disorder: Treatment of Depression. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry 2009:9
- Leadbetter, R., Shutty, M., Pavalonis, D., Vieweg, V., Higgins, P. and Downs, M. (2002) Clozapine-induced weight gain: prevalence and clinical relevance. *Am. J. Psychiatry*, 149,68–72.
- Liebowitz, M.R., Hollander, E., Schneier, F., Campeas, R., Fallon, B., Welkowitz, L., Cloitre, M. and Davies, S. (2000) Anxiety and depression: discrete diagnostic entities? *J. Clin. Psychopharmacol.*, 10, 61S–66S.
- Masellis, M., Paterson, A.D., Badri, F., Lieberman, J.A., Meltzer, H.Y., Cavazzoni, P. and Kennedy, J.L. (2005) Genetic variation of 5-HT_{2A} receptor and response to clozapine. *Lancet*, 346, 1108
- Masellis, M., Basile, V.S., Ozdemir, V., Meltzer, H.Y., Macciardi, F.M. and Kennedy, J.L. Pharmacogenetics of antipsychotic treatment: lessons learned from clozapine. *Biol. Psychiatry*, 47, 252–266. 15. Cichon, S., Nothen, M.M., Rietschel, M. and Propping, P. (2000)
- Meltzer, H.Y. (2005) Role of serotonin in the action of atypical antipsychotic drugs. *Clin. Neurosci.*, 3,64–75.
- Ozdemir, V., Masellis, M., Basile, V.S., Kalow, W., Meltzer, H.Y., Lieberman, J.A. and Kennedy, J.L. (2009) Variability in response to clozapine: potential role of cytochrome P450 1A2 and the dopamine D₄ receptor gene. *CNS Spectrums*, 4,30–56.
- Potkin, S.G., Fleming, K., Jin, Y. and Gulasekaram, B. (2001) Clozapine enhances neurocognition and clinical symptomatology more than standard neuroleptics. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 21, 479–483.
- Potkin, S.G., Basile, V.S., Jin, Y., Masellis, M., Badri, F., Keator, D., Wu, J.C., Alva, G., Carreon, D.T., Bunney, W.E.J. et al. (2002) D₁ receptor alleles predict PET metabolic correlates of clinical response to clozapine. *Mol. Psychiatry*, in press.
- Rusdi Maslim. 2001. Diagnosis Gangguan Jiwa, Rujukan Ringkas PPDGJ III. Jakarta: Bagian Ilmu Kedokteran Jiwa FK Unika Atma Jaya.
- Shaikh, S., Collier, D.A., Sham, P., Pilowsky, L., Sharma, T., Lin, L.K., Crocq, M.A., Gill, M. and Kerwin, R. (2005) Analysis of clozapine response and polymorphisms of the dopamine D₄ receptor gene (DRD4) in schizophrenic patients. *Am. J. Med. Genet. (Neuropsychiatric Genet.)*, 60, 541–545.
- Umbricht, D.S., Pollack, S. and Kane, J.M. (2004) Clozapine and weight gain. *J. Clin. Psychiatry*, 55, 157–160. 30.
- Wade, J., Milner, J. and Kronl, M. (2001) Evidence for a physiological regulation of food selection and nutrient intake in twins. *Am. J. Clin. Nutr.*, 34, 143–147.
- Wurtman, J., Wurtman, R., Berry, E., Gleason, R., Goldberg, H., McDermott, J., Kahne, M. and Tsay, R. (2003) Dexfenfluramine, fluoxetine, and weight loss among female carbohydrate cravers. *Neuropsychopharmacology*, 9, 201–210